



1755
JPW/92

PTO/SB/21 (02-04)

Approved for use through 07/31/2006. OMB 0651-0031

U.S. Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

TRANSMITTAL FORM (to be used for all correspondence after initial filing)		Application Number	09/679,023
		Filing Date	October 4, 2000
		First Named Inventor	Xiao-bo WANG
		Art Unit	1755
		Examiner Name	J. M. Brown
Total Number of Pages in This Submission	74	Attorney Docket Number	471842000200

ENCLOSURES (Check all that apply)		
<input type="checkbox"/> Fee Transmittal Form <input type="checkbox"/> Fee Attached <input type="checkbox"/> Amendment/Reply <input type="checkbox"/> After Final <input type="checkbox"/> Affidavits/declaration(s) <input type="checkbox"/> Extension of Time Request <input type="checkbox"/> Express Abandonment Request <input type="checkbox"/> Information Disclosure Statement <input type="checkbox"/> Certified Copy of Priority Document(s) <input type="checkbox"/> Response to Missing Parts/Incomplete Application <input type="checkbox"/> Response to Missing Parts under 37 CFR 1.52 or 1.53	<input type="checkbox"/> Drawing(s) <input type="checkbox"/> Licensing-related Papers <input type="checkbox"/> Petition <input type="checkbox"/> Petition to Convert to a Provisional Application <input type="checkbox"/> Power of Attorney, Revocation Change of Correspondence Address <input type="checkbox"/> Terminal Disclaimer <input type="checkbox"/> Request for Refund <input type="checkbox"/> CD, Number of CD(s) _____	<input type="checkbox"/> After Allowance communication to Technology Center (TC) <input type="checkbox"/> Appeal Communication to Board of Appeals and Interferences <input type="checkbox"/> Appeal Communication to TC (Appeal Notice, Brief, Reply Brief) <input type="checkbox"/> Proprietary Information <input type="checkbox"/> Status Letter <input checked="" type="checkbox"/> Other Enclosure(s) (please identify below): Copy of priority document (73 pages) Return receipt postcard
Remarks		Customer No. 25225

SIGNATURE OF APPLICANT, ATTORNEY, OR AGENT	
Firm or Individual name	MORRISON & FOERSTER LLP Peng Chen - 43,543
Signature	
Date	September 23, 2004

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the U.S. Postal Service with sufficient postage as First Class Mail, in an envelope addressed to: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450, on the date shown below.	
Dated: September 23, 2004	Signature: (Diane Blevins)

BEST AVAILABLE COPY

证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 日： 2000 09 30

申 号： 00 1 30562. X

申 别： 发明专利

发明 称： 利用声场力和其它作用力对微粒进行场流分离的装置和方法

申 人： 清华大学；腾隆科技公司

发明 计人：王小波；程京；吴镭；许俊泉

I2000724EB

中华人民共和国
国家知识产权局局长

王 荣 川

2001 年 7 月 26 日

权 利 要 求 书

1. 一种在场流分离中利用声场力识别物质的装置，该装置包括：
 - a) 一个反应池包括至少一个入口端口和至少一个出口端口，所述的反应池具有这样的结构特点，即当载体介质被诱导通过该反应池时，在反应池内不同位置所述的载体介质的移动速度是不一样的；
 - b) 至少有一个压电传感器组成了所述反应池的一部分，其中所述的压电传感器可以通过电信号发生器产生的至少一路电信号激发并产生声波，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的声场力，该声场力具有垂直于载体介质移动方向的分量。
2. 根据权利要求 1 中所述的装置，包括多个入口端口。
3. 根据权利要求 1 中所述的装置，包括多个出口端口。
4. 根据权利要求 1 中所述的装置，其中所述的出口端口与收集装置或鉴定装置相连接。
5. 根据权利要求 1 中所述的装置，其中所述的反应池的结构特点定义为反应池的长度充分大于反应池的高度和宽度。
6. 根据权利要求 1 中所述的装置，还包括多个压电传感器。
7. 根据权利要求 6 中所述的装置，其中所述的多个压电传感器是通过相同的或不同的电信号来激发的。
8. 根据权利要求 6 中所述的装置，其中所述的多个压电传感器是装在反应池的内表面或外表面上。
9. 根据权利要求 6 中所述的装置，其中所述的多个压电传感器是排布在一个与载体介质通过反应池的移动方向充分平行的平面上。
10. 根据权利要求 1 中所述的装置，其中所述的用于激发压电传感器产生声场力的电信号发生器可以输出不同幅值和频率的电信号。
11. 根据权利要求 1 中所述的装置，其中所述的反应池包括一个管。
12. 根据权利要求 11 中所述的装置，其中所述的一个或多个压电传感器

是分布在管的内表面上。

13. 根据权利要求 11 中所述的装置，其中所述的压电传感器，或者是其中的大多数压电传感器是分布在管的外表面上。

14. 根据权利要求 1 中所述的装置，其中所述的反应池包括一个顶盖，一个底面和两个侧壁。

15. 根据权利要求 14 中所述的装置，其中所述的载体介质在反应池内不同位置的速度分布为抛物线或近似抛物线的分布。

16. 根据权利要求 14 中所述的装置，其中所述的一个压电传感器或多个压电传感器是排布在反应池顶盖上。

17. 根据权利要求 14 中所述的装置，其中所述的一个压电传感器或多个压电传感器是排布在反应池底面上。

18. 根据权利要求 14 中所述的装置，其中所述的一个压电传感器或多个压电传感器是排布在反应池内相对的表面上。

19. 根据权利要求 14 中所述的装置，其中所述的反应池顶部和底部之间的高度大约是声波驻波的半波长。

20. 根据权利要求 14 中所述的装置，其中所述的两个侧壁是介于顶部壁和底部壁之间的垫圈的一部分，并且在垫圈上开有通道。

21. 根据权利要求 20 中所述的装置，其中所述的通道的形状为矩形、椭圆形或圆形。

22. 根据权利要求 20 中所述的装置，其中所述的通道的宽度介于 1 毫米到 20 厘米，通道的高度介于 20 微米到 10 毫米，通道的长度介于 1 厘米到 200 厘米。

23. 一种在场流分离中利用声场力识别物质的装置，该装置本质上包括：

a) 一个反应池包括至少一个入口端口和至少一个出口端口，所述的反应池具有这样的结构特点，即当载体介质被诱导通过该反应池时，在反应池内不同位置所述的载体介质的移动速度是不一样的；

b) 至少有一个压电传感器位于所述反应池的某一部分，其中所述的压

电传感器可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生声波，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的声场力，该声场力具有垂直于载体介质移动方向的分量。

24. 一种在场流分离中利用声场力识别物质的装置，该装置由以下部件构成：

a) 一个反应池包括至少一个入口端口和至少一个出口端口，所述的反应池具有这样的结构特点，即当载体介质被诱导通过该反应池时，在反应池内不同位置所述的载体介质的移动速度是不一样的；

b) 至少有一个压电传感器组成了所述反应池的一部分，其中所述的压电传感器可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生声波，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的声场力，该声场力具有垂直于载体介质移动方向的分量。

25. 一种在场流分离中利用电泳力和声场力识别物质的装置，该装置由以下部件构成：

a) 一个反应池包括至少一个入口端口和至少一个出口端口，所述的反应池具有这样的结构特点，即当载体介质被诱导通过该反应池时，在反应池内不同位置所述的载体介质的移动速度是不一样的；

b) 至少有两个电极组成了所述反应池的一部分，其中所述的电极可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生电场，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的电泳力，该电泳力具有垂直于载体介质移动方向的分量；

c) 至少有一个压电传感器组成了所述反应池的一部分，其中所述的压电传感器可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生声波，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的声场力，该声场力具有垂直于载体介质移动方向的分量。

26. 根据权利要求 25 中所述的装置，包括两个以上的电极。

27. 根据权利要求 25 中所述的装置，其中所述的两个以上的电极中的每

一个电极都单独地连接在与电信号发生器电连接的电导线总线中的一条电导线上。

28. 根据权利要求 25 中所述的装置, 其中所述的电极是基本上纵向或横向地分布在反应池上。

29. 根据权利要求 25 中所述的装置, 其中所述的电极分布在反应池的内表面上。

30. 根据权利要求 25 中所述的装置, 其中所述的电极是排布在一个与载体介质通过反应池的移动方向充分平行的平面上。

31. 根据权利要求 25 中所述的装置, 其中所述的电极形成一个电极阵列, 所述的电极阵列可以是相互错位式电极阵列, 相互错位式城堡电极阵列, 具有周期三角形顶端的相互错位式电极阵列和具有周期圆弧形顶端的相互错位式电极阵列。

32. 根据权利要求 25 中所述的装置, 其中所述的电极是沉积在反应池表面的一个金属层。

33. 根据权利要求 32 中所述的装置, 其中所述的金属可以是金, 铂, 铝, 铬, 钛, 铜和银。

34. 根据权利要求 25 中所述的装置, 其中所述的用于激发电极产生电泳力的电信号发生器可以是一个能输出不同幅值直流电的直流电压源或是一个能输出不同幅值、相位的交流电压源。

35. 根据权利要求 25 中所述的装置, 其中所述的用于激发电极产生电泳力的电信号是一直流电信号或一个低频的交流电信号。

36. 根据权利要求 25 中所述的装置, 其中所述的反应池包括一个管。

37. 根据权利要求 36 中所述的装置, 其中所述的一个电极和/或压电传感器, 或者是多个电极和/或压电传感器是分布在管的内表面上。

38. 根据权利要求 36 中所述的装置, 其中所述的一个压电传感器, 或者是多个压电传感器是分布在管的外表面上。

39. 根据权利要求 25 中所述的装置, 其中所述的反应池包括一个顶盖,

一个底面和两个侧壁，并且所述的一个电极和/或压电传感器，或者是多个电极和/或压电传感器是分布在反应池的顶盖上。

40. 根据权利要求 25 中所述的装置，其中所述的反应池包括一个顶盖，一个底面和两个侧壁，并且所述的一个电极和/或压电传感器，或者是多个电极和/或压电传感器是分布在反应池的底面上。

41. 根据权利要求 25 中所述的装置，其中所述的一个电极和/或压电传感器，或多个电极和/或压电传感器是排布在反应池内相对的表面上。

42. 一种在场流分离中利用电泳力和声场力识别物质的装置，该装置本质上包括：

a) 一个反应池包括至少一个入口端口和至少一个出口端口，所述的反应池具有这样的结构特点，即当载体介质被诱导通过该反应池时，在反应池内不同位置所述的载体介质的移动速度是不一样的；

b) 至少有两个电极组成了所述反应池的一部分，其中所述的电极可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生电场，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的电泳力，该电泳力具有垂直于载体介质移动方向的分量；

c) 至少有一个压电传感器组成了所述反应池的一部分，其中所述的压电传感器可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生声波，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的声场力，该声场力具有垂直于载体介质移动方向的分量。

43. 一种在场流分离中利用电泳力和声场力识别物质的装置，该装置有以下部件构成：

a) 一个反应池包括至少一个入口端口和至少一个出口端口，所述的反应池具有这样的结构特点，即当载体介质被诱导通过该反应池时，在反应池内不同位置所述的载体介质的移动速度是不一样的；

b) 至少有两个电极组成了所述反应池的一部分，其中所述的电极可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生电场，从而导致至少一个

施加于所述载体介质中物质上的电泳力，该电泳力具有垂直于载体介质移动方向的分量；

c) 至少有一个压电传感器组成了所述反应池的一部分，其中所述的压电传感器可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生声波，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的声场力，该声场力具有垂直于载体介质移动方向的分量。

44. 一种在场流分离中利用介电泳力和声场力识别物质的装置，该装置由以下部件构成：

a) 一个反应池包括至少一个入口端口和至少一个出口端口，所述的反应池具有这样的结构特点，即当载体介质被诱导通过该反应池时，在反应池内不同位置所述的载体介质的移动速度是不一样的；

b) 至少有两个电极组成了所述反应池的一部分，其中所述的电极可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生一个不均匀电场，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的介电泳力，该介电泳力具有一个垂直于载体介质移动方向的分量；

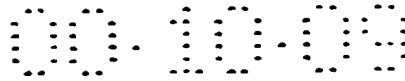
c) 至少有一个压电传感器组成了所述反应池的一部分，其中所述的压电传感器可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生声波，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的声场力，该声场力具有垂直于载体介质移动方向的分量。

45. 根据权利要求 44 中所述的装置，包括两个以上的电极。

46. 根据权利要求 45 中所述的装置，其中所述的两个以上的电极中的每一个电极都单独地连接在与电信号发生器电连接的电导线总线中的一条电导线上。

47. 根据权利要求 45 中所述的装置，其中所述的电极进一步还可以产生空间不均匀电场。

48. 根据权利要求 44 中所述的装置，其中所述的用于激发电极产生介电泳力的电信号发生器可以输出具有不同幅值和相位的电信号。



12

49. 一种在场流分离中利用介电电泳力和声场力识别物质的装置，该装置本质上包括：

a) 一个反应池包括至少一个入口端口和至少一个出口端口，所述的反应池具有这样的结构特点，即当载体介质被诱导通过该反应池时，在反应池内不同位置所述的载体介质的移动速度是不一样的；

b) 至少有两个电极组成了所述反应池的一部分，其中所述的电极可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生一个不均匀电场，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的介电电泳力，该介电电泳力具有一个垂直于载体介质移动方向的分量；

c) 至少有一个压电传感器组成了所述反应池的一部分，其中所述的压电传感器可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生声波，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的声场力，该声场力具有垂直于载体介质移动方向的分量。

50. 一种在场流分离中利用介电电泳力和声场力识别物质的装置，该装置由以下部件构成：

a) 一个反应池包括至少一个入口端口和至少一个出口端口，所述的反应池具有这样的结构特点，即当载体介质被诱导通过该反应池时，在反应池内不同位置所述的载体介质的移动速度是不一样的；

b) 至少有两个电极组成了所述反应池的一部分，其中所述的电极可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生一个不均匀电场，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的介电电泳力，该介电电泳力具有一个垂直于载体介质移动方向的分量；

c) 至少有一个压电传感器组成了所述反应池的一部分，其中所述的压电传感器可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生声波，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的声场力，该声场力具有垂直于载体介质移动方向的分量。

51. 一种在场流分离中利用声场力识别物质的方法，该方法包括：

- a) 权利要求 1 中所述的装置;
- b) 通过权利要求 1 中所述装置的入口端口将含有待识别物质的载体介质导入到装置的反应池中, 其中所述的导入使得载体介质依照速度分布通过反应池;
- c) 通过对压电传感器施加由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生声波, 从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的声场力, 该声场力具有垂直于载体介质移动方向的分量。

处于所述的载体介质中的所述的物质在力的作用下被位移到与载体介质移动方向垂直的一个方向上的某个位置, 根据物质在该方向上分布位置的不同来识别物质。

52. 根据权利要求 51 中所述的方法, 其中所述的对物质的识别是通过载体介质通过反应池的速度分布来实现的, 物质在反应池中移动的速度依赖于它在速度分布中所处的位置。

53. 根据权利要求 51 中所述的方法, 其中所述的物质从反应池的出口端口移动出来的时间间隔是依赖于它们在速度分布中的位置。

54. 根据权利要求 51 中所述的方法, 其中所述的物质从反应池的多个出口端口中的一个出口端口移动出来的时间间隔是依赖于它们在速度分布中的位置。

55. 根据权利要求 51 中所述的方法, 其中作用在物质上的重力方向垂直于载体介质通过反应池的移动方向。

56. 根据权利要求 51 中所述的方法, 其中所述的待识别的物质包括细胞、细胞器、病毒、分子或它们的聚合体或复合体。

57. 根据权利要求 56 中所述的方法, 其中所述的细胞包括动物细胞、植物细胞、菌类细胞、细菌细胞、培养细胞和重组细胞。

58. 根据权利要求 56 中所述的方法, 其中所述的细胞器包括细胞核、线粒体、叶绿体、核糖体、粗质内质网、高尔基体、溶酶体、蛋白酶体、分泌小泡、液泡和微粒体。

59. 根据权利要求 56 中所述的方法, 其中所述的分子包括无机分子、有机分子和它们的复合体。

60. 根据权利要求 59 中所述的方法, 其中所述的无机分子包括钠、钾、镁、钙、氯、铁、铜、锌、锰、钴、碘、钼、钒、镍、铬、氟、硅、锡、硼或砷离子。

61. 根据权利要求 59 所述的方法, 其中所述的有机分子包括氨基酸、肽、蛋白质、核苷、核苷酸、寡核苷酸、核酸、维生素、单糖、寡糖, 碳水化合物、脂类或它们的复合体。

62. 根据权利要求 51 所述的方法, 其中所述的待识别物质的尺寸介于 0.01 微米到 1000 微米。

63. 一种在场流分离中利用声场力识别物质的方法, 该方法包括:

- a) 获得权利要求 1 中所述的装置;
- b) 通过权利要求 1 中所述装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池中直至载体介质充满整个反应池;
- c) 将含有待识别物质的样品注入反应池内的载体介质中;
- d) 对压电传感器施加由电信号发生器产生的至少一路电信号, 其中所述的激发压电传感器产生了声波, 从而导致至少有一个声场力施加在物质上;
- e) 通过装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池内, 其中所述的导入使得载体介质依照一种速度分布流过反应池;

处于所述的载体介质中的所述的物质在力的作用下被位移到与载体介质移动方向垂直的一个方向上的某个位置, 根据物质在该方向上分布位置的不同来识别物质。

64. 根据权利要求 63 中所述的方法, 其中所述的对压电传感器施加电信号使其产生施加在所述物质上的声场力导致了在往反应池内加入载体介质并使载体介质依某种速度分布流过反应池之前, 载体介质内的物质被位移到与载体介质移动方向垂直的方向上的平衡位置。

65. 一种在场流分离中利用电泳力和声场力识别物质的方法, 该方法包括:

- a) 权利要求 25 中所述的装置;
- b) 通过权利要求 25 中所述装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池中, 其中所述的导入使得载体介质依照速度分布通过反应池;
- c) 通过对电极施加由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生电场, 从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的电泳力, 该电泳力具有垂直于载体介质移动方向的分量;
- d) 通过对压电传感器施加由电信号发生器产生的至少另外一路电信号激发产生声波, 从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的声场力, 该声场力具有垂直于载体介质移动方向的分量。

处于所述的载体介质中的所述的物质在力的作用下被位移到与载体介质移动方向垂直的一个方向上的某个位置, 根据物质在该方向上分布位置的不同来识别物质。

66. 根据权利要求 122 所述的方法, 其中所述的电泳力和声场力是同时产生的。

67. 根据权利要求 65 所述的方法, 其中所述的电泳力和声场力是顺序产生的。

68. 一种在场流分离中利用电泳力和声场力识别物质的方法, 该方法包括:

- a) 权利要求 25 中所述的装置;
- b) 通过权利要求 25 中所述装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池中直至载体介质充满整个反应池;
- c) 将含有待识别物质的样品注入反应池内的载体介质中;
- d) 对电极施加由电信号发生器产生的至少一路电信号, 其中所述的激发电极产生了一个电场, 从而导致至少有一个电泳力施加在所述的物质上;
- e) 对压电传感器施加由电信号发生器产生的至少另一路电信号, 其中所述的激发压电传感器产生了声波, 从而导致至少有一个声场力施加在所述的物质上;
- f) 通过装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池内, 其中所述

使得载体介质依照速度分布通过反应池；

处于所述的载体介质中的所述的物质在力的作用下被位移到与载体介质移动方向垂直的一个方向上的某个位置，根据物质在该方向上分布位置的不同来识别物质。

69. 根据权利要求 68 中所述的方法，其中所述的对电极施加电信号使其产生至少一个电泳力施加在所述物质上，对压电传感器施加电信号使其产生至少一个声场力施加在所述物质上，导致了在往反应池内加入载体介质使载体介质依速度分布形式通过反应池之前，载体介质内的物质分布在垂直于载体介质通过反应池方向上的平衡位置。

70. 根据权利要求 68 所述的方法，其中所述电泳力和声场力是同时产生的。

71. 根据权利要求 68 所述的方法，其中所述电泳力和声场力是顺序产生的。

72. 一种在场流分离中利用介电泳力和声场力识别物质的方法，该方法包括：

a) 权利要求 44 中所述的装置；

b) 通过权利要求 44 中所述装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池中，其中所述的导入使得载体介质依照速度分布通过反应池；

c) 对电极施加由电信号发生器产生的至少一路电信号，其中所述的激发电极产生了一个非均匀电场，从而导致至少有一个施加在所述的物质上的介电泳力具有一个垂直于载体介质移动通过反应池方向的分量；

d) 对压电传感器施加由电信号发生器产生的至少另一路电信号，其中所述的激发压电传感器产生了一个声波，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的声场力，该声场力具有垂直于载体介质移动方向的分量；

处于所述的载体介质中的所述的物质在力的作用下被位移到与载体介质移动方向垂直的一个方向上的某个位置，根据物质在该方向上分布位置的不同来识别物质。

73. 根据权利要求 72 所述的方法, 其中所述的介电电泳力和声场力是同时产生的。

74. 根据权利要求 72 所述的方法, 其中所述的介电电泳力和声场力是顺序产生的。

75. 一种在场流分离中利用介电电泳力和声场力识别物质的方法, 该方法包括:

- a) 权利要求 44 中所述的装置;
- b) 通过权利要求 44 中所述装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池中直至载体介质充满整个反应池;
- c) 将含有待识别物质的样品注入反应池内的载体介质中;
- d) 对电极施加由电信号发生器产生的至少一路电信号, 其中所述的激发电极产生了一个电场, 从而导致至少有一个介电电泳力施加在所述的物质上;
- e) 对压电传感器施加由电信号发生器产生的至少另一路电信号, 其中所述的激发压电传感器产生了声波, 从而导致至少有一个声场力施加在所述的物质上;
- f) 通过装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池内, 其中所述的导入使得载体介质依照速度分布通过反应池;

处于所述的载体介质中的所述的物质在力的作用下被位移到与载体介质移动方向垂直的一个方向上的某个位置, 根据物质在该方向上分布位置的不同来识别物质。

76. 根据权利要求 75 中所述的方法, 其中所述的对电极施加电信号使其产生至少一个介电电泳力施加在所述物质上, 对压电传感器施加电信号使其产生至少一个声场力施加在所述物质上, 导致了在往反应池内加入载体介质并使载体介质依某种速度分布流过反应池之前, 载体介质内的物质被位移到与载体介质移动方向垂直的方向上的平衡位置。

77. 根据权利要求 75 所述的方法, 其中所述的介电电泳力和声场力是同时产生的。

78. 根据权利要求 75 所述的方法，其中所述的介电电泳力和声场力是顺序产生的。

说明书

利用声场力和其它作用力对微粒进行场流分离的装置和方法

技术领域

这项发明与场流分离领域相关。特别的，这项发明披露了在场流分离中使用声场力、或是辅之以电泳力或介电电泳力的声场力识别物质的装置和方法。

背景技术

工程技术领域对电一场流分离(E-FFF)和介电一场流分离(DEP-FFF)的方法很熟悉。例如，美国专利第 5240618 号披露了一种电场流分离的方法，美国专利第 5888370 号、5993630 号和 5993632 号披露了使用传统和拓展的介电电泳方法进行场流分离的方法和装置。在电一场流分离(Caldwell and Gao, 1993)中，电泳力用于平衡沉降力（运用于大微粒，微粒尺寸达到几个微米或更大）和/或扩散力（运用于小微粒），并控制微粒在流体速度分布中的平衡位置（或平衡分布）。具有不同电荷数、尺寸、密度的微粒分布在不同的平衡位置（或不同的分布带），并以不同的速度通过反应池，从而可以被分离成不同的部分。在介电一场流分离方法(Huang et al, 1997, Markx et al, 1997, Wang et al, 1998)中，介电电泳力的竖直分量用于平衡沉降力并控制微粒在流体中的平衡位置。具有不同介电性质的微粒分布在流体的不同高度处并以不同的速度运动。被导入到电一场流分离或是介电一场流分离反应池内的微粒混合物可以根据微粒离开反应池的时间分离出几个亚类。电一场流分离方法的原理在分离胶质吸附复合物上得到了证实。介电一场流分离方法的原理在分离人工合成聚苯乙烯珠体和生物细胞时得到了证实。

但是，现存的用于场流分离的方法和装置存在以下的局限。对于电一场流分离，电极极化作用是一个很显著的问题，因为所加的绝大多数电压都在通过

介质界面时损失了。而且，电荷只有在某些特例中才能作为分离的参数。相似的，对于介电一场流分离，微粒的介电性质也只在某些特例中才能作为分离的参数。而且在微粒的介电一场流分离中，正向介电电泳力从未被使用过。现有的场流分离方法的分离效率在许多应用中仍然不尽人意。这样，就需要进一步改进场流分离的方法以提高该方法的分离效率。本发明就处于这一目的，并涉及到这一技术的其它方面。

发明详述

本发明披露了使用声场辐射力（或声场力）、电泳（E）力、介电电泳（DEP）力、重力、流体力和流体分布进行微粒鉴定、操纵和分离的方法和所需装置。由于新的力（如声场辐射力）被引入场流分离（FFF）、电泳一场流分离（E-FFF）和介电一场流分离（DEP-FFF）领域，这一新的发明和传统的场流分离、电一场流分离和介电一场流分离的方法相比，具有了许多优点：

- 微粒，例如细胞，可以根据它们本身的性质，如尺寸、密度、介电参数、所带电荷等进行分离。同样，声阻抗也是这样一种微粒本身的性质，可以作为微粒识别和分离的参数。

- 正向介电电泳力也可以用于微粒分离——拓宽了原来只能使用负向介电电泳力的介电一场流分离领域。

- 可以获得更好的微粒分离效率。

由于增加了声场辐射力（或者简单的称为声场力）作为一种附加的力，所以在场流分离、电一场流分离、介电一场流分离的操作中可以影响微粒的位置，包括改变微粒的平衡位置，或是微粒的分布带包括微粒的平衡分布带，所以这些方法被称为声场一场流分离、声场—电泳一场流分离和声场—介电一场流分离。在这里，微粒可以是各种种类的物质，如微粒物质、溶液中溶解的物质，或是这些物质的组合体。声场力由声波（如驻波）引发，声场力的方向在反应池中和流体流动方向垂直，和主动式介电电泳力或是电泳力方向平行。驻波可

种方法生成，如使用压电传感器。

本发明披露了用于识别各种类型微粒和物质和溶解物质的方法和所需装置。在这里，识别包括多种含义，例如对微粒的分离、鉴定、区分和操纵。本发明要求微粒在引入装置前，先悬浮在液体中。识别过程发生在一个装置中，该装置是一个封闭的薄形反应池。微粒可以根据本身性质的差别，如密度、尺寸、介电电容率、电导率、表面电荷、表面结构或是声阻抗的差异，在反应池内得到分离。本发明所述的装置和方法可以用于同时识别不同种类的微粒。

本发明可以运用于对各种微粒的分离、鉴定和操纵，这些微粒可以是固态微粒如玻璃珠、乳胶微粒、液态微粒如液滴或是气态微粒如气泡等等；微粒也可以是有有机物，如哺乳动物细胞、细菌、病毒或是其它微生物，也可以是无机物，如金属微粒；微粒的形状也可以各不相同，如球形、椭圆形、立方体、饼形和针状等；微粒的尺寸也可以各异，如纳米量级的金胶团，至微米量级的细胞，至毫米量级的微粒多聚体都适用。可被分析的微粒可以是，但不仅仅限于，生物分子如 DNA、RNA、染色体、蛋白分子（如抗体）、细胞和胶体微粒（如聚苯乙烯珠体）。

这项发明可以运用于各项微粒分离问题，尤其适用于生物医学领域的细胞分离操作。微粒分离的实例包括，但不局限于，将癌症细胞和正常细胞分离、将转移型癌细胞从血细胞中分离、从孕妇红血球细胞/成核细胞中分离胎儿成核细胞、分离出同种细胞中被病毒感染的细胞、区分红血球和白血球和从血液、尿液等人体液体代谢物中分离细菌等等。当将这项发明用于生物学研究领域，对活体细胞进行分析时，不用对细胞进行配基、染色剂、抗体或是其它方式的修饰就可以对细胞进行分离。在非生物学研究领域，同样的，对待分析的微粒也无需作任何修饰。当然，对于已经修饰过的生物学物质，用这项发明提供的方法进行分析也很适合。基于这项发明的微粒分离过程对需分析的微粒几乎没有影响或是影响很小。活体细胞在整个分离过程中可以不受影响、不受修饰，保持活性。或者说，这种分离方法对细胞的影响足够的小，分离后细胞仍然可以继续运用于进一步的检验、分析、鉴定或是生长。

A. 使用声场力的装置

这项发明描述了在场流分离中使用声场力进行物质识别的装置，该装置包括：

a) 一个至少含有一个入口端口和一个出口端口的反应池，并且这个反应池的结构设计要满足以下要求，即当载体介质被引入反应池中，位于反应池中不同位置的载体介质的流速不一样；

b) 至少有一个压电传感器组成了反应池的一部分，其中所述的压电传感器可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发并产生声波，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的声场力，该声场力具有垂直于载体介质移动方向的分量。

装置可以包括单个入口端口和单个出口端口。或者，也可以包括多个入口端口和出口端口。最好是将出口端口直接接到一个收集装置或是鉴定装置上。这项发明所设计的反应池的出口端口可以有多种形式。可以具有单个出口端口，也可以具有多个出口端口，甚至可以是一个多出口端口的阵列。出口端口的宽度可以和反应池一致或是只占反应池宽度的一部分。从出口端口可以收集不同形状和尺寸的微粒。出口端口的尺寸可以从微粒尺寸的两倍到与反应池的宽度一致。一个实体例子中，出口端口由一根或多根管状结构（如聚四氟乙烯管）构成。这些管状结构可以组合成一个复合的出样端口。进一步，出口可以直接接到部分收集器或是收集孔上以收集分离的样品。除了收集装置，其它装置也可以接到分离装置的末端，如测量和诊断装置，例如血细胞计数器、微粒计数器和分光光度计。其它用于对分离物质进行进一步检验和分析的装置也可以被连接到本发明所述的装置上。

装置反应池的设计结构要能够使得引入反应池的流体（液体或气体）在不同的位置具有不同的流动速率，并且流体（液体或气体）在通过反应池的时候遵循速度分布的规律。例如，反应池可以是四方形状，包含一个顶盖、一个底面和两个侧壁。顶盖和底面应该完全平行或基本平行，顶盖和底面之间的距离就是反应池的高度。如果反应池仅仅包含一个入口和出口，那么出口和进口之

距离就是反应池的长度。两个侧壁应该完全平行或基本平行。这两个平行侧壁之间的距离就称为反应池的宽度。两个侧壁可以是顶盖和底面之间垫圈的一部分。垫圈可以在中部切出扁平六角形、椭圆形、圆形或是其它形状的结构。在确定的实体例子中，反应池是一个中间具有矩形通道的扁平状结构（即反应池的高度大大低于反应池的长度和宽度，且反应池的形状为矩形）。这种结构的反应池的优点是，当载体介质流经矩形通道（或流过反应池）时，可以形成抛物线或近似抛物线的速度分布。紧靠顶盖和底面的载体介质流速为零，流速随着载体介质离开顶盖和底面距离的增加而增大，在顶盖和底面间距离的一半处达到最大值。在另一些实体例子中，反应池是一个狭长形结构（即反应池的宽度大大低于反应池的高度和长度，且反应池的形状为矩形）。反应池还可以是圆形、椭圆形、三角形、矩形、六边形等等结构。反应池可以由一个顶盖、一个底面以及在顶盖和底面之间的垫圈组成。垫圈可以在中部切出扁平六角形孔，也可以切成椭圆、圆或是其它形状的孔。在一些实体例子中，反应池是一个扁平状的结构（即反应池的高度大大低于反应池的长度和宽度，且反应池的形状为矩形）。这样的扁平结构的反应池的优点是，当载体介质流经反应池时，可以形成抛物线或近似抛物线的速度分布。紧靠顶盖和底面的载体介质流速为零，流速随着载体介质离开顶盖和底面距离的增加而增大，在顶盖和底面间距离的一半处达到最大值。一般而言，对于矩形结构的反应池，宽度可以从 1mm 至 20cm，高度从 20 μ m 至 10mm，长度从 1cm 至 200cm，适宜的长度为 10cm 到 50cm。虽然给出了上述数据，但是并不意味着本发明要求反应池都是规则的几何形状。反应池可以由各种材料制成，如玻璃、多聚物、塑料、石英、涂覆的金属等等，但是其结构特点需满足以下要求：当载体介质流经反应池时，反应池中不同位置处的介质流速不一样。

装置包括一个或多个压电传感器。多个压电传感器可以通以相同的电信号或不同的电信号激发。这些压电传感器可以位于反应池的内表面或外表面，也可以位于和载体介质流经反应池方向充分平行的平面上。

通常由电信号发生器输出的用于激发压电传感器的电信号的幅值和频率是

节的。

在一个首选实体例子中，反应池是一个管状结构。一个或多个压电传感器是位于管状结构的内表面或外表面上。

在另一个首选的实体例子中，反应池由一个顶盖、一个底面和两个侧壁构成。一个或多个压电传感器可以位于反应池的顶盖上，或者位于反应池的底面，也可以在反应池的反面。反应池的高度（顶盖和底面之间的距离）最好与驻波的半波长接近。

在场流分离中使用声场力识别物质的装置本质上包括：a) 一个反应池包括至少一个入口端口和至少一个出口端口，所述的反应池具有这样的结构特点，即当载体介质被诱导通过该反应池时，在反应池内不同位置所述的载体介质的移动速度是不一样的；b) 至少有一个压电传感器位于所述反应池的某一部分，其中所述的压电传感器可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生声波，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的声场力，该声场力具有垂直于载体介质移动方向的分量。

B. 使用电泳和声场力的装置

另一方面，这项发明指出，在场流分离中使用电泳和声场力识别物质的装置包括：a) 一个反应池包括至少一个入口端口和至少一个出口端口，所述的反应池具有这样的结构特点，即当载体介质被诱导通过该反应池时，在反应池内不同位置所述的载体介质的移动速度是不一样的；b) 至少有两个电极组成了所述反应池的一部分，所述的电极可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生电场，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的电泳力，该电泳力具有垂直于载体介质移动方向的分量。C) 至少有一个压电传感器组成了所述反应池的一部分，其中所述的压电传感器可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生声波，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的声场力，该声场力具有垂直于载体介质移动方向的分量。

装置包括一个入口端口和一个出口端口，也可以包括多个入口端口和多个出口端口。最好是出口端口与收集装置或鉴定装置直接相接。本发明所设计的

反应池的出口端口可以有多种形式，如可以是单出口端口，也可以是多出口端口，甚至可以是一个出口端口阵列。出口端口的宽度可以和反应池一致或是只占反应池宽度的一部分。从出口端口可以收集不同形状和尺寸的微粒。出口端口的尺寸范围可以从微粒尺寸的两倍到与反应池的宽度一致。在一个实体例子中，出口端口是由一根或多根管状结构（如聚四氟乙烯管）构成。这些管状结构可以组合成一个复合的出样端口。例如，出口端口可以直接接到部分收集器或是收集孔上以收集分离的样品。除了收集装置，其它装置也可以接到分离装置的末端，如测量和诊断装置，例如血细胞计数器、微粒计数器和分光光度计。其它用于对分离物质进行进一步检验和分析的装置也可以被连接到分离装置上。

装置的反应池设计结构要能够使得引入反应池的流体（液体或气体）在不同的位置具有不同的流动速率，并且流体（液体或气体）在通过反应池的时候遵循速度分布的规律。例如，这个反应池可以是四方形状，包含一个顶盖、一个底面和两个侧壁。顶盖和底面应该完全平行或基本平行，顶盖和底面之间的距离就是反应池的高度。如果反应池仅仅包含一个入口端口和出口端口，那么出口端口和入口端口之间的距离就是反应池的长度。两个侧壁应该完全平行或基本平行。这两个平行侧壁之间的距离就称为反应池的宽度。两个侧壁可以是顶盖和底面之间的垫圈的一部分。垫圈可以在中部切出扁平六边形结构，也可以是椭圆形、圆形或是其它形状。在实体例子中，反应池是一个中间具有矩形通道的扁平状结构（即反应池的高度大大低于反应池的长度和宽度，且反应池的形状为矩形）。这种结构的反应池的优点是，当载体介质流经矩形通道（或流过反应池）时，可以形成抛物线或近似抛物线的速度分布。紧靠顶盖和底面的载体介质流速为零，流速随着载体介质离开顶盖和底面距离的增加而增大，在顶盖和底面间距离的一半处达到最大值。在另一些实体例子中，反应池是一个狭长形结构（即反应池的宽度大大低于反应池的高度和长度，且反应池的形状为矩形）。反应池还可以是圆形、椭圆形、三角形、矩形、六边形等等结构。反应池可以由一个顶盖、一个底面以及在顶盖和底面之间的垫圈组成。垫圈可以

26

切出矩形的结构，也可以切出椭圆、圆或是其它形状。在某些实体例子中，反应池是一个扁平状的结构（即反应池的高度大大低于反应池的长度和宽度，且反应池的形状为矩形）。这样的扁平结构的反应池的优点是，当载体介质流经反应池时，可以形成抛物线或近似抛物线的速度分布。紧靠顶盖和底面的载体介质流速为零，流速随着载体介质离开顶盖和底面距离的增加而增大，在顶盖和底面间距离的一半处达到最大值。一般而言，对于矩形结构的反应池，宽度可以从1mm至20cm，高度从20 μ m至10mm，长度从1cm至200cm，最好是从10cm到50cm。虽然给出了上述数据，但是并不意味着本发明要求反应池都是规则的几何形状。反应池可以由各种材料制成，如玻璃、多聚物、塑料、石英、包被的金属等等，但是其结构特点需满足以下要求：当载体介质流经反应池时，反应池中不同位置处的介质流速不一样。

装置包括两个或是多个电极。每个电极都单独地连接在与电信号发生器电连接的电导线总线中的一条电导线上。电极可以以横向或纵向的方式排列在反应池上。电极可以排成一个与载体介质运动方向基本平行的平面，最好是排成一个平面的电极阵列。电极阵列可以是相互交错式电极阵列、相互交错式城堡电极阵列、带有突出弧形顶端的交错式电极阵列。最好这些电极是涂覆在反应池表面的金属层，如金层电极。也可以使用其它金属，如铂、铝、铬、钛、铜和银等。

用于激发电极产生电泳力的电信号发生器可以是能调节电压幅值的直流信号源，也可以是能调节幅值和频率的交流信号源。用于激发电极产生电泳力的电信号最好是直流信号或低频交流信号。

装置中带有—个或是多个压电传感器。如果是多个压电传感器，它们可以通以相同的电信号，也可以通以不同的电信号来激发。多个压电传感器可以位于反应池的内表面或外表面，也可以位于和载体介质流经反应池方向充分平行的平面上。

通常由电信号发生器输出的用于激发压电传感器以产生声场力的电信号的幅值和频率是可以调节的。

公共电导线总线用于连接多个电极和信号发生器。公共电导线总线可以采取和装置上电极一样的制作方法，或是是一个或多个传导部件，如用带状导体、金属带或是镀了金属的塑料。对于交互相错式电极阵列，交错的电极可以连接在一起从信号发生器得到电信号。信号发生器可以是能提供可调节电压的直流电源。本发明所述的方法和装置要求电压的范围是 0 至 15 伏，最佳值是 0 至 2 伏。信号发生器也可以是能提供可调节电压和频率的电源，如惠普的 No.8116A 型信号发生器这类的多功能信号发生器。本项发明所用的方法和装置要求电压的范围是 0 至 15 伏，频率范围是 0.1Hz 至 100KHz，最佳值是电压 0 至 2 伏，频率 0.1 至 1KHz。

在一个首选实体例子中，装置中的反应池是一个管状结构。电极和/或压电传感器，或者它们中的大部分可以位于管状结构的内表面或是外表面。

在另一首选实体例子中，反应池由一个顶盖、一个底面和两个侧壁构成。电极和/或压电传感器，或者它们中的大部分可以分布在反应池的顶盖上，或者是位于反应池的底面，在另一个结构中，电极和/或压电传感器，或者它们中的大部分也可以分布在反应池的反面。反应池的高度（顶盖和底面之间的距离）最好与驻波的半波长接近。

在另一个首选实体例子中，装置包括：a) 一个反应池包括至少一个入口端口和至少一个出口端口，所述的反应池具有这样的结构特点，即当载体介质被诱导通过该反应池时，在反应池内不同位置所述的载体介质的移动速度是不一样的；b) 至少有两个电极组成了所述反应池的一部分，其中所述的电极可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生电场，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的电泳力，该电泳力具有垂直于载体介质移动方向的分量；c) 至少有一个压电传感器组成了所述反应池的一部分，其中所述的压电传感器可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生声波，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的声场力，该声场力具有垂直于载体介质移动方向的分量。

C. 使用介电泳和声场力的装置

另一方面，本发明提供了一个在场流分离中使用介电电泳和声场力识别物质的装置，该装置包括：a) 一个反应池包括至少一个入口端口和至少一个出口端口，所述的反应池具有这样的结构特点，即当载体介质被诱导通过该反应池时，在反应池内不同位置所述的载体介质的移动速度是不一样的；b) 至少有两个电极组成了所述反应池的一部分，其中所述的电极可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生一个不均匀电场，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的介电电泳力，该介电电泳力具有垂直于载体介质移动方向的分量；c) 至少有一个压电传感器组成了所述反应池的一部分，其中所述的压电传感器可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生声波，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的声场力，该声场力具有垂直于载体介质移动方向的分量。

装置包括一个入口端口和一个出口端口，也可以包括多个入口端口和多个出口端口。最好是出口端口与收集装置或鉴定装置直接相接。本发明所设计的反应池的出口端口可以有多种形式，如可以是单出口端口，也可以是多出口端口，甚至可以是一个出口端口阵列。出口端口的宽度可以和反应池一致或是只占反应池宽度的一部分。从出口端口可以收集不同形状和尺寸的微粒。出口端口的尺寸范围可以从微粒尺寸的两倍到与反应池的宽度一致。在一个实体例子中，出口端口是由一根或多根管状结构（如聚四氟乙烯管）构成。这些管状结构可以组合成一个复合的出样端口。例如，出口端口可以直接接到部分收集器或是收集孔上以收集分离的样品。除了收集装置，其它装置也可以接到分离装置的末端，如测量和诊断装置，例如血细胞计数器、微粒计数器和分光光度计。其它用于对分离物质进行进一步检验和分析的装置也可以被连接到分离装置上。

装置的反应池设计结构要能够使得引入反应池的流体（液体或气体）在不同的位置具有不同的流动速率，并且流体（液体或气体）在通过反应池的时候遵循速度分布的规律。例如，这个反应池可以是四方形状，包含一个顶盖、一个底面和两个侧壁。顶盖和底面应该完全平行或基本平行，顶盖和底面之间的

29

就是反应池的高度。如果反应池仅仅包含一个入口端口和出口端口，那么出口端口和入口端口之间的距离就是反应池的长度。两个侧壁应该完全平行或基本平行。这两个平行侧壁之间的距离就称为反应池的宽度。两个侧壁可以是顶盖和底面之间的垫圈的一部分。垫圈可以在中部切出扁平六边形结构，也可以是椭圆形、圆形或是其它形状。在实体例子中，反应池是一个中间具有矩形通道的扁平状结构（即反应池的高度大大低于反应池的长度和宽度，且反应池的形状为矩形）。这种结构的反应池的优点是，当载体介质流经矩形通道（或流过反应池）时，可以形成抛物线或近似抛物线的速度分布。紧靠顶盖和底面的载体介质流速为零，流速随着载体介质离开顶盖和底面距离的增加而增大，在顶盖和底面间距离的一半处达到最大值。在另一些实体例子中，反应池是一个狭长形结构（即反应池的宽度大大低于反应池的高度和长度，且反应池的形状为矩形）。反应池还可以是圆形、椭圆形、三角形、矩形、六边形等等结构。反应池可以由一个顶盖、一个底面以及在顶盖和底面之间的垫圈组成。垫圈可以在中部切出矩形结构，也可以切成椭圆、圆或是其它形状。在某些实体例子中，反应池是一个扁平状的结构（即反应池的高度大大低于反应池的长度和宽度，且反应池的形状为矩形）。这样的扁平结构的反应池的优点是，当载体介质流经反应池时，可以形成抛物线或近似抛物线的速度分布。紧靠顶盖和底面的载体介质流速为零，流速随着载体介质离开顶盖和底面距离的增加而增大，在顶盖和底面间距离的一半处达到最大值。一般而言，对于矩形结构的反应池，宽度可以从 1mm 至 20cm，高度从 20 μ m 至 10mm，长度从 1cm 至 200cm，最好是从 10cm 到 50cm。虽然给出了上述数据，但是并不意味着本发明要求反应池都是规则的几何形状。反应池可以由各种材料制成，如玻璃、多聚物、塑料、石英、包被的金属等等，但是其结构特点需满足以下要求：当载体介质流经反应池时，反应池中不同位置处的介质流速不一样。

装置包括两个或是多个电极。每个电极都单独地连接在与电信号发生器电连接的电导线总线中的一条电导线上。电极可以以横向或纵向的方式排列在反应池上。电极也可以分布在一个与载体介质运动方向基本平行的平面，最好是

一个平面的电极阵列。电极阵列可以是相互交错式电极阵列、相互交错式城堡电极阵列、带有突出弧形顶端的交错式电极阵列。最好这些电极是涂覆在反应池表面的金属层，如金层电极。也可以使用其它金属，如铂、铝、铬、钛、铜和银等。

用于激发电极产生电泳力的电信号发生器可以是能调节电压幅值的直流信号源，也可以是能调节幅值和频率的交流信号源。

装置中带有一个或是多个压电传感器。如果是多个压电传感器，它们可以通以相同的电信号，也可以通以不同的电信号来激发。多个压电传感器可以位于反应池的内表面或外表面，也可以位于和载体介质流经反应池方向充分平行的平面上。

通常由电信号发生器输出的用于激发压电传感器以产生声场力的电信号的幅值和频率是可以调节的。

公共电导线总线用于连接多个电极和信号发生器。公共电导线总线可以采取和装置上电极一样的制作方法，或是是一个或多个传导部件，如用带状导体、金属带或是镀了金属的塑料。对于交互相错式电极阵列，交错的电极可以连接在一起从信号发生器得到电信号。信号发生器可以是能提供可调节电压的直流电源。本发明所述的方法和装置要求电压的范围是 0 至 15 伏，最佳值是 0 至 10 伏。信号发生器也可以是能提供可调节电压和频率的电源，如惠普的 No.8116A 型信号发生器这类的多功能信号发生器。本项发明所用的方法和装置要求电压的范围是 0 至 15 伏，频率范围是 0.1Hz 至 500MHz，最佳值是电压 0 至 10 伏，频率 0.1 至 10MHz。因为利用介电泳力识别物质所需的频率依赖于被识别物质的特性和介质（如细胞悬浮液）的电导率，所以在此所述的频率只是作为一个例子。对物质的识别还依赖于电极的形状、尺寸和排布。在一个实体例子中，所用的信号是正弦波，当然也可以使用其他周期性或非周期性的波形。电信号可以由一个或多个具有调节输出电信号的幅值和频率能力的电信号发生器来产生。

在一个首选实体例子中，装置中的反应池是一个管状结构。电极和/或压电

器，或者它们中的大部分可以位于管状结构的内表面或是外表面。

在另一首选实体例子中，反应池由一个顶盖、一个底面和两个侧壁构成。电极和/或压电传感器，或者它们中的大部分可以分布在反应池的顶盖上，或者是位于反应池的底面，在另一个结构中，电极和/或压电传感器，或者它们中的大部分也可以分布在反应池的反面。反应池的高度（顶盖和底面之间的距离）最好与驻波的半波长接近。

在另一个首选实体例子中，装置包括：a) 一个反应池包括至少一个入口端口和至少一个出口端口，所述的反应池具有这样的结构特点，即当载体介质被诱导通过该反应池时，在反应池内不同位置所述的载体介质的移动速度是不一样的；b) 至少有两个电极组成了所述反应池的一部分，其中所述的电极可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生电场，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的电泳力，该电泳力具有垂直于载体介质移动方向的分量；c) 至少有一个压电传感器组成了所述反应池的一部分，其中所述的压电传感器可以通过由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生声波，从而导致至少一个施加于所述载体介质中物质上的声场力，该声场力具有垂直于载体介质移动方向的分量。

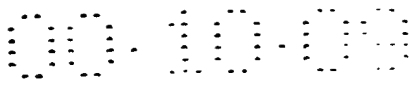
D. 使用声场力或与电泳或介电电泳力同时使用声场力识别物质的方法

从另一个方面看，本发明提供一种在场流分离中使用声场力来识别物质的“连续模式”方法，该方法包括：a) 获得一个在 A 节中描述的装置；b) 通过所述装置的入口端口将含有待识别物质的载体介质导入到装置的反应池中，其中所述的导入使得载体介质依照速度分布通过反应池；c) 通过对压电传感器施加由电信号发生器产生的至少另外一路电信号激发产生声波，从而导致至少有一个施加于所述载体介质中物质上的声场力具有一个垂直于载体介质移动通过反应池方向的分量，并且处于所述的载体介质中的所述的物质在力的作用下被位移到与载体介质移动方向垂直的一个方向上的某个位置，根据物质在该方向上分布位置的不同来识别物质。这就是声场一场流分离(声场-FFF)的连续模式。它可以使用在 A 节中描述的任何一种装置。

在另一方面，本发明提供一种在场流分离使用声场力识别物质的“批量模式”方法。这种方法包括：a) 获得一个在 A 节中描述的装置；b) 通过所述装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池中直至载体介质充满整个反应池；c) 将含有待识别物质的样品输送（如注入）到反应池内的载体介质中；d) 对压电传感器施加由电信号发生器产生的至少一路电信号，其中所述的激发压电传感器产生了声波，从而导致至少有一个声场力施加在所述的物质上；e) 通过装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池内，其中所述的导入使得载体介质依照速度分布通过反应池，处于所述的载体介质中的所述的物质在力的作用下被位移到与载体介质移动方向垂直的一个方向上的某个位置，根据物质在该方向上分布位置的不同来识别物质。这种声场一场流分离的“批量模式”可以使用在 A 节中描述的任何一种装置。

在上述声场一场流分离的“批量模式”方法中，最好的方法是，在引导载体介质进入反应池之前它使得载体介质根据一个速度分布通过反应池（步骤 e），在压电传感器上施加电信号使其产生声场力作用在在上述物质上，该声场力导致物质分布在沿垂直于介质通过反应池的流动方向上的平衡位置。

在另一方面，本发明提供一种在场流分离同时使用电泳力和声场力识别物质的“连续模式”方法。这种方法包括：a) 获得一个在 B 节中描述的装置；b) 通过所述装置的入口端口将含有待识别物质的载体介质导入到装置的反应池中，其中所述的导入使得载体介质依照速度分布通过反应池；c) 通过对电极施加由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生电场，从而导致至少有一个施加于所述载体介质中物质上的电泳力具有一个垂直于载体介质移动通过反应池方向的分量；d) 通过对压电传感器施加由电信号发生器产生的至少另外一路电信号激发产生声波，从而导致至少有一个施加于所述载体介质中物质上的声场力具有一个垂直于载体介质移动通过反应池方向的分量，处于所述的载体介质中的所述的物质在力的作用下被位移到与载体介质移动方向垂直的一个方向上的某个位置，根据物质在该方向上分布位置的不同来识别物质。在 B 节中描述的任何一种装置可以用于这种声场—电泳—场流分离（声场—电泳—场流分



的连接方式。

在另一方面，本发明提供一种在场流分离中同时使用电泳力和声场力识别物质的“批量模式”方法。这种方法包括：a) 获得一个在 B 节中描述的装置；b) 通过所述装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池中直至载体介质充满整个反应池；c) 将含有待识别物质的样品输送（如注入）到反应池内的载体介质中；d) 对电极施加由电信号发生器产生的至少一路电信号，其中所述的激发电极产生了一个电场，从而导致至少有一个电泳力施加在所述的物质上；e) 对压电传感器施加由电信号发生器产生的至少另一路电信号，其中所述的激发压电传感器产生了声波，从而导致至少有一个声场力施加在所述的物质上；f) 通过装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池内，其中所述的导入使得载体介质依照速度分布通过反应池，处于所述的载体介质中的所述的物质在力的作用下被位移到与载体介质移动方向垂直的一个方向上的某个位置，根据物质在该方向上分布位置的不同来识别物质。在 B 节中描述的任何一种装置可以在使用这种声场—电泳—场流分离的“批量模式”。

在上述声场—电泳—场流分离的“批量模式”方法中，最好的方法是，在引导载体介质进入反应池之前它使得载体介质根据一个速度分布通过反应池（步骤 f），在压电传感器上施加电信号产生声场力作用于在上述物质上，该声场力导致物质在沿垂直于介质通过反应池的流动方向上移动到一个平衡位置。

在另一方面，本发明提供一种在场流分离中同时使用介电泳力和声场力识别物质的“连续模式”方法，该方法包括：a) 获得一个在 C 节中描述的装置；b) 通过所述装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池中，其中所述的导入使得载体介质依照速度分布通过反应池；c) 对电极施加由电信号发生器产生的至少一路电信号，其中所述的激发电极产生了一个非均匀电场，从而导致至少有一个施加在所述的物质上的介电泳力具有一个垂直于载体介质移动通过反应池方向的分量；d) 对压电传感器施加由电信号发生器产生的至少另一路电信号，其中所述的激发压电传感器产生了声波，从而导致至少有一个施加在所述的物质上的声场力具有一个垂直于载体介质移动通过反应池方向的分量；处

所述的载体介质中的所述的物质在力的作用下被位移到与载体介质移动方向垂直的一个方向上的某个位置，根据物质在该方向上分布位置的不同来识别物质。在 C 节中描述的任何一种装置都可以用于本声场—介电电泳—场流分离（声场—介电—场流分离）的连续方式。

在另一方面，本发明提供一种在场流分离中同时使用介电电泳力和声场力识别物质的“批量模式”方法，该方法包括：a) 获得一个在 C 节中描述的装置；b) 通过所述装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池中直至载体介质充满整个反应池；c) 将含有待识别物质的样品输送（如注入）到反应池内的载体介质中；d) 对电极施加由电信号发生器产生的至少一路电信号，其中所述的激发电极产生了一个电场，从而导致至少有一个介电电泳力施加在所述的物质上；e) 对压电传感器施加由电信号发生器产生的至少另一路电信号，其中所述的激发压电传感器产生了声波，从而导致至少有一个声场力施加在所述的物质上；f) 通过装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池内，其中所述的导入使得载体介质依照速度分布通过反应池；处于所述的载体介质中的所述的物质在力的作用下被位移到与载体介质移动方向垂直的一个方向上的某个位置，根据物质在该方向上分布位置的不同来识别物质。在 B 节中描述的任何一种装置可以在使用这种声场—介电—场流分离的“批量模式”。

在上述声场—介电—场流分离的“批量模式”方法中，最好的方法是，在引导载体介质进入反应池之前使得载体介质根据一个速度分布通过反应池（步骤 f），在压电传感器上施加电信号产生声场力租用在上述物质上，该声场力导致物质分布在沿垂直于介质通过反应池的流动方向上的平衡位置。

在上述声场—电泳—场流分离或声场—介电—场流分离方法中，相似的，但是最好是使用不同的电信号来产生声场力、电泳或介电电泳力。

在上述的声场—电泳—场流分离或声场—介电—场流分离方法中，声场力、电泳力或介电电泳力可以是同时或顺序产生的。

上述的声场—电泳—场流分离、声场—电泳—场流分离和声场—介电—场流分离方法可以进一步包含一个根据载体介质通过反应池的速度分布和在反应

中物质在速度分布中的位置决定的速度移动来识别物质的步骤。

上述的声场—电泳—场流分离、声场—电泳—场流分离和声场—介电—场流分离方法可以进一步包含一步将识别的物质与装置分离开，并且最好导致被识别的物质之间也相互分离。在通过本发明的反应池的载体介质中分离后，被分离的物质根据物质在载体介质通过反应池时的速度分布中的位置不同在不同的时间从反应池的单个或多个出口端口离开。特别的，在速度分布中分布在不同高度的物质以不同的速度流动，所以可以通过在速度分布中不同的位置和运动的速度来识别不同的物质。在速度分布中不同位置的物质以不同的速度运动并且在不同的时间从反应池的单个或多个出口端口离开。

速度分布可以是动态流体分布如抛物线流动分布。对于矩形的反应池，反应池的结构特征可以由反应池的长度、反应池的宽度和反应池的高度来定义。速度分布可以通过已知的流体流动速度、和反应池的宽度、厚度和反应池的长度决定。例如，对于反应池长度和宽度远远大于反应池的高度的矩形反应池，在反应池中可以建立一个薄层分布。在不同位置载体介质的速度主要由它至反应池底墙的距离决定并且速度分布近似于抛物线流体分布（或近似于抛物线分布），由下式给出

$$v_m = 6\langle v_m \rangle \frac{z}{H} \left(1 - \frac{z}{H} \right),$$

其中 $\langle v_m \rangle$ 为载体介质的平均速度，H 是反应池的高度， v_m 是载体介质位置距离反应池底面距离为 z 的速度。需要指出的是上面的抛物线速度分布仅仅是在反应池长度和宽度远远大于反应池高度条件下的速度分布的近似。因此在本专利文本中我们使用了近似抛物线分布这个词。沿着反应池宽度方向，上面公式的抛物线分布对于在反应池宽度方向的中部位置比在端部位置更加准确。相似的，沿着反应池长度方向，上面公式的抛物线分布对于在反应池长度方向的中部位置比在端部位置更加准确。平均速度可以根据下面的公式计算：

$$\text{平均速度 } \langle v_m \rangle = (\text{流动速度}) / (\text{反应池宽度} \times \text{反应池高度或厚度})$$

这样，反应池的影响流体流动的速度分布的结构特征包括：反应池宽度、反应池高度（或反应池厚度）和反应池长度。当流体通过反应池时，不同尺寸

何形状的反应池将导致不同的速度分布。决定流体流动时速度分布的参数包括，但不局限于，反应池几何尺寸；流体流动路径的压缩和膨胀，例如，那些处于不平行位置的相对的反应池壁，或适当地放置障碍物或翼；反应池壁的表面粗糙度；反应池壁的结构特征导致流体厚度周期或非周期的修正，包括电极单元和其他表面结构构造，并且反应池的几何形状可以是，例如，矩形、圆形、楔形等。

在上面的方法中，分离的物质可以根据在速度分布中的位置从反应池的多个出口端口中的一个排出。在一个首选实体例子中，作用在物质上的重力其作用方向垂直于反应池中载体介质的流动方向。

此处所述的声场-场流分离、声场-电泳-场流分离和声场-介电-场流分离方法可以用于识别任何物质。一个特定的实体例子中，需要识别的物质是细胞、细胞器、病毒、分子或是它们的集合体或复合体。可识别细胞包括但不局限于动物细胞、植物细胞、菌类细胞、细菌、培养细胞或重组细胞。可识别的细胞器包括但不局限于细胞核、线粒体、叶绿体、核糖体、粗面内质网、高尔基体、溶酶体、蛋白酶体、分泌小泡、液泡、或微粒体。可识别的分子包括无机例如离子，有机分子或它们的复合物。可识别的离子包括但不局限于钠、钾、镁、钙、铝、氯、铁、铜、锌、锰、钴、碘、钼、钒、镍、铬、氟、硅、硼、砷离子。可识别的有机分子包括但不局限于氨基酸、多肽、蛋白质、核苷、核苷酸、寡核苷酸、核酸、维生素、单糖、多糖、糖类、脂类或其他复合物。待识别的物质可以是任意的尺寸。然而最好待识别物质的尺寸在0.01微米至1000微米之间。

图片的简单描述

图1是带有在中间割开的矩形通道声场-场流分离反应池的示意图。同时示意了声场-场流分离工作的原理。

图2是带有在中间割开的椭圆形通道声场-场流分离反应池的示意图。

图3是带有在中间割开通道的椭圆形声场-场流分离反应池的示意图。

图4是在反应池的出口端带有多个出口的声场-场流分离反应池的示意图。

图 5 是带有在中间割开的矩形通道声场—电泳—场流分离反应池的示意图。同时示意了声场—电泳—场流分离工作的原理。

图 6 是可以用于声场—电泳—场流分离装置的电极阵列。(A) 相互错位式电极阵列。(B) 相互错位式城堡电极阵列。

图 7 是带有在中间割开的矩形通道的声场—介电—场流分离反应池示意图，同时示意了声场—介电—场流分离工作的原理。

图 8 是可以用于声场—介电—场流分离装置的电极阵列。(A) 带有三角形端部的相互错位式电极阵列。(B) 带有周期性弧形端部的相互错位式电极阵列。

图 9 示意了使用声场—场流分离、声场—电泳—场流分离和声场—介电—场流分离装置的“批量模式工作原理”。(A) 在“松弛”过程中施加力的作用，不同类型的微粒分布在不同平衡高度位置。(B) 分布在不同平衡高度位置的不同类型微粒在反应池中的流体流动的影响下以不同的速度沿反应池移动。

图 10 示意了使用声场—场流分离、声场—电泳—场流分离和声场—介电—场流分离装置的“批量模式工作原理”。在载体介质的微粒连续的注入反应池，并且在载体介质中连续的分布在不同的平衡高度位置，然后再不同的出口端口处排出。

实施本发明的模式

A. 定义

除非有其他的定义，所有这里使用的技术和科学术语与通用的意义相同，可以被任何一个具有在本发明领域普通技能的人理解。所以专利、应用、公布的应用和其他出版物和基因库中的序列和在本应用中任何部分引用的数据库都以参考文献的形式整合在本专利中。

在这里，“物质”指微粒物质、可溶性物质或它们的结合物。

在这里，“电极单元（或电极）”指出高电导率材料构成的结构的可以施加恒定的或近似恒定的电压。近似恒定意思是在这样的电导率结构上的电压降的值是非常小以致于电信号施加在椭圆形、三角形、矩形、六边形或其他几何

38

的结构上时可以在电极单元周围产生一个足够强的电场。典型的高电导率材料如金属薄膜（如金、铂、钛、铬等），半导体材料如硅掺杂（如硅掺入磷、砷、锑、铝、镓或铟），以及其他导电率高的材料。对于本发明，高电导率材料指电导率充分大于用于分离的载体介质（如导电材料的导电率是载体介质的两倍或两倍以上）。对于当前说明和权利要求中描述的包括所有电极构造的术语必须理解。

在这里所说的“电极阵列”指的是多个电极的集合。在电极阵列中，各个单独的电极的相对位置可以按某种指定好的几何关系进行排列。例如，相互错位式电极阵列，相互错位式城堡电极阵列，多项式电极阵列、具有周期三角形顶端（或圆弧顶端、矩形顶端）的相互错位式电极阵列或者类似的电极阵列。电极阵列可以包括多个相同或不同几何形状的电极。

这里所说的流过反应池的载体介质“垂直于传输方向”指的是基本上不与流动方向相对或平行的一个方向。例如，当一载体介质延着一矩形反应池的长度方向流过时，“垂直于传输方向”的方向可以是穿过反应池宽度的方向，穿过反应池高度的方向，或者这样一个方向，其位于与由反应池宽度和高度决定的平面平行的某一平面中，或者任意一种方向，只要其不与载体介质的流动方向相对。通常，传输方向和“垂直于传输方向”的夹角介于 45 度到 135 度，最好该夹角是介于 80 度到 100 度，更好的情况是介于 85 度到 95 度。

“分离收集器（或者收集池，收集装置）”包括存储和收集装置，用于保存分离的或者已区分的或者被识别的物质。

“鉴定装置”指那些能够用于鉴定那些被分离的或者被识别的或者已区分的物质。鉴定装置可以是一个用于记录微粒个数或者微粒离开反应池的时间的微粒计数器。鉴定装置还可以是用于进行更深入分析和分离的鉴定装置。

“压电传感器”指的是压电材料构件，当它由于受到强加的机械力引起尺度变化时可以产生电场。机械压力可以通过施加电信号得到。在这个发明中，我们给压电传感器施加交流电信号以产生交变机械压力，耦合成声波进入载体介质用于物质的分离和识别。

“反应池的结构特征”指反应池的结构特征，包括但不限于反应池的几何形状、尺寸、结构以及反应池相互之间的位置（例如顶盖、底面、侧壁）。

“在反应池中不同位置的载体介质其运动的速度是不同的”指的是反应池的结构特点被设计或选择为载体介质在反应池中至少两个位置上其运动速度是不同的。一般不需要载体介质在反应池中所有位置处其运动速度都不同。在很多例子中，只要载体介质在确定的高度（或宽度），或在一个垂直于运动方向的确定平面上的速度是相同，但与其它高度（或宽度），或其它平行平面上的载体介质的运动速度是不同的就可以。

“物质被沿特定方向转移到某个位置”指的是物质由于受到施加在其上的力的作用而沿着一个感兴趣的方向移动到一个确切的位置。这里的位置被确定为该方向上的场所或位点。例如在一个矩形反应池中，该反应池由顶盖和底面及将它们隔开的薄垫圈构成，薄垫圈中间刻有浅的矩形通道，包含待区分的物质的载体介质就沿着该通道的长度方向移动。电极和压电传感器被装配在反应池的顶部或/和底部。当电信号施加到电极和压电传感器上时，将产生声场力和介电力作用于载体介质中的物质上。这些力有沿垂直方向的分量，与运动方向正交。这些分量会使物质沿着垂直方向运动到不同的位置。例如，当施加电信号以激励电极及压电传感器后，原先位于紧靠反应池底部的物质会移动到距离底部某一高度的位置。在本发明中用于改变物质位置的力包括声场力、电泳力、介电力、重力、流体升力、热扩散力。对于位置受热扩散力影响的“物质”，“物质”的位置是指沿某一方向的分布或者浓度分布。对于位置不受热扩散力影响的物质，“物质”在某一方向上的位置就指“物质”在该方向上的具体位置。

“速度分布内的位移”指的是在反应池中运动的载体介质的速度分布曲线内的物质位移。这里的位移是指沿着速度分布曲线方向上的位移。位于速度分布中快速移动部分的物质将比位于速度分布中慢速移动部分的物质运动得快。对于位置受热扩散力作用的物质，速度分布内的“物质”位移指的是速度分布参照框架内的物质的浓度分布。对于位置不受热扩散力作用的“物质”，速度分布内的物质位移指的是速度分布参照框架内的物质位移。

“物质被位移到某一方向上的平衡位置”指的是物质在作用于其上的力的影响下位移到某一方向上的感兴趣的平衡位置。平衡位置指的是该方向上的场所或者位点。平衡位置指的是该处物质上的净力为零或近似为零，这样物质就可以保持在该位置。对于位置受热扩散影响的物质，“物质”在某方向上的平衡位置指的是在该方向上物质的平衡位置分布。对于位置不受热扩散影响的物质，“物质”在某方向上的平衡位置指的是当物质受力平衡时，“物质”在该方向上所处的位置。

“反应池的长度相对于宽度和高度是充分的大”指的是在不考虑实际反应池的形状，反应池的典型长度至少是反应池典型宽度和高度的两倍。最好是典型长度至少是典型宽度和高度的三倍，更适宜的情况是反应池的典型长度至少是典型宽度和高度的五倍。虽然反应池的宽度和高度可以相同或近似相同，但是最好是一个比另一个要长，如宽度充分大于高度，例如，反应池的典型宽度可以是典型高度的至少两倍、三倍、或五倍大。

为了描述的清晰性，不受方式的局限，发明的详细描述分成以下两个部分。

B. 示范性装置

B.1. 声场一场流分离反应池

图 1 显示了一个声场一场流分离反应池的实体例子及声场一场流分离的运作原理。反应池有一顶盖 10 和底面 20。顶盖和底面用刻有矩形通道 40 的垫圈或隔板 30 分开。通道 40 末端为锥形。为了清晰起见，分开显示顶盖 10、垫圈 30 和底面 20。使用时，这些部件被连接在一起形成声场一场流分离反应池。入口 50 和出口 60 分别位于顶盖和底面，反应池的入口端口和出口端口。入口 50 与一注入装置 70 相连，可以将载体介质积待区分的物质引入到反应池中。注入装置可以是一配有注入阀的注射器泵 (Wang, et al., 1998)。出口 60 与收集或检定装置 80 相连，可以用于声场一场流分离后被分离和区分的物质的检定。收集或检定装置可以是微粒计数器、流体血细胞计数器或者分离收集器。

在实体例子的图中，整个底面 20 是一个压电传感器。底面 20 的上表面 90

表面 100 被涂敷了金属薄膜或者其他导电材料。从信号发生器 110 输出的交流电信号加到压电传感器 20 的上表面 90 和下表面 100，产生方向与表面 90 和 100 正交的声波。压电传感器发出的声波被反射到顶盖 10 上。压电传感器发出的声波和顶盖反射地声波叠加形成反应池内的合成声场。合成声场可以有两个分量，驻波分量和行波分量。驻波分量和行波分量的比例决定于反应池的高度（顶盖与底面间的距离），声波的波长，顶盖 10 和底面 20 的声学性质，声波在载体介质中的衰减系数。一个实体例子是反应池高度是驻波波长的一半，在反应池中会形成驻波。反应池的中心平面存在着声压节点。另外一个例子是，反应池高度大于或者小于驻波波长的一半。

图 1 的例子中，底面 20 对应于压电传感器。沿反应池的各个部分装配一个或者多个压电传感器可以有多种变化。可以装在顶盖或者底面。对于将压电传感器装在底面的情况，传感器可以结合在一固体平板的下表面上，这样该平板就可以形成反应池的底面。压电传感器产生声波并通过固体平板耦合到反应池中的载体介质。类似的对于将压电传感器装在顶盖上的情况，传感器可以结合在一固体平板的上表面上，该平板就可以形成反应池的顶盖。压电传感器产生声波并通过固体平板耦合到反应池中的载体介质。图 1 中的场流分离反应池包括一个压电传感器。一个反应池中可以使用多个压电传感器。这些传感器可以串连在反应池的顶盖或者底部，或者顶盖和底部都有，形成压电传感器阵列。可以在这些压电传感器上施加同样的或者不同的电信号，从而在反应池中产生声波。

被引入到反应池中的物质会受到反应池中不同力的作用。我们考虑这样的情况：引入的物质是细小的微粒，反应池平放。这些力是：

垂直方向的声场辐射力 $F_{acoustic}$ 120，指向或者离开顶盖（底面），决定于与微粒和悬浮载体密度、声阻抗相关的因素。该声场辐射力 $F_{acoustic}$ 120 可能只是作用在微粒上的全部声场力的一个分量。

抬升或沉淀微粒的重力 F_g 130，决定于微粒和悬浮载体的相对密度。

流体升力 F_{Lift} 140，趋向将微粒推出反应池池。虽然对流体升力已进行了不

的理论 and 实验研究，它的本质依旧是个问题（Williams et al., 1992;1994;1996;1997）。不管如何，普遍接受的观点是当微粒非常接近反应池壁（例如在 200um 厚的反应池内与壁的距离小于 5um）时，这个力发挥很大作用。近来对于介电-场流分离（Huang-et al., 1997; Wang et al., 1998）的研究表明这个力对于介电-场流分离作用有限。

这三个力作用于微粒，使其向平衡位置移动，在平衡位置处各个力相互平衡，作用在单个微粒上的净力在垂直方向为零，就是：

$$F_{acoustic}(z) + F_{Lift}(z) - F_G = 0$$

不同性质（如：大小、几何形状、密度、声阻抗）的微粒平衡位置的高度不同。例如，微粒 150 和 160 从反应池底面转移到不同高度。当通过入口 50 引入载体介质产生流动时，出现速度分布 170。这个例子中的运动方向平行于顶盖和底面，从反应池入口端指向出口端。载体介质在不同位置具有不同速度。对于图 1 中的例子，当反应池长度（即蚀刻的通道长度）和宽度（即通道的宽度）远大于高度（即顶盖和底面的距离）时，离垫圈形成的通道壁较远的载体介质的速度在垂直方向上服从近似抛物线速度分布，

$$V_m = 6\langle V_m \rangle \frac{z}{H} \left[1 - \frac{z}{H} \right]$$

这里 V_m 是载体在距离反应池底面高度 z 时的速度， $\langle V_m \rangle$ 是载体的平均速度， H 是反应池高度。这样反应池中的载体介质在垂直方向上形成近似抛物线速度分布。微粒 150 和 160 可以根据沿与载体介质运动方向垂直的方向上所处高度 h_1 和 h_2 被区分。此外，根据速度分布上的垂直位置微粒 150 和 160 可以被进一步加以区分。再进一步，微粒 150 和 160 以不同速度穿过反应池。如果微粒 150 和 160 以不同速度被差不多同时引进反应池，因为运载速度不同，微粒 150 和 160 将在反应池中停留不同时间。不同性质的微粒（例如大小、密度、几何形状、声阻抗）可以被转移到垂直方向上的不同位置，可以根据垂直方向上或者速度分布内的转移位置或者被区分，可以根据微粒穿过反应池的速度或者停留时间区分。不同性质的微粒可以被分成子群体。另外，如果出口在反应池末端垂直分布，当微粒通过不同出口离开反应池时，不同高度的微粒可以被分成子

体。

在上面的讨论中，考虑的是反应池平放的情况。然而，反应池可以被摆成沿任何方向或者与水平面成任何角度。在这些情况下，我们仍然考虑作用在待区分的微粒上的力主要沿与载体介质运动方向垂直的方向。这些情况与上述的反应池水平放置的差异是重力。在上面的情况中，重力的作用方向与载体的运动方向的夹角为 90° 。在反应池不是平放的情况下，重力的作用方向与载体的运动方向的夹角可能不为 90° 。这样的话，当分析施加在待区分的物质上沿与载体介质运动方向夹角为 90° 方向上的力时，只须考虑重力的一个分量。

图 1 中反应池的速度分布决定于反应池的结构特征。当反应池长度和宽度远大于高度时，沿反应池的垂直方向存在着抛物线或者近似抛物线的速度分布。近似抛物线的原因是接近垫圈壁出的速度分布不是“抛物线分布”。当反应池宽度与高度接近时，载体介质的速度会遵循其他的速度分布，而不是上述的“抛物线分布”。此外，上述讨论中顶盖和底面考虑成平整且相互平行。当顶盖和/或底面不平整或者相互不平行，或者顶盖或底面被不同厚度的结构元素改变时，载体介质的速度分布会和上述的“近似抛物线分布”不同。

为了产生不同的载体介质速度分布，可以在顶盖 10 和底面 20 之间的垫圈 30 上蚀刻不同形状的通道。例如，图 2 中场流分离反应池中的通道 40 是椭圆形。当载体介质经过这样的反应池时，速度分布和图 1 中的不同。类似地，当载体介质经过图 3 反应池中的通道时会产生独特的速度分布。

在上述的关于场流分离反应池讨论中我们主要集中在微粒的区分而忽略了热扩散效应的影响。对于场流分离反应池中待区分的细微物质，有必要考虑热扩散力。在这种情况下，受力的作用沿某方向转移或者在速度分布内的物质位置是指受力的作用影响下的物质分布。沿某方向或者在速度分布内的物质分布是指物质沿某方向或者在速度分布内浓度分布。

场流分离反应池可以有一个或者多个入口来引入待区分的物质和载体介质。场流分离反应池可以有一个或者多个出口来导出区分后的物质和载体介质。入口和出口可以位于顶盖和/或底面。入口和出口可以是在顶盖和/或底面上钻的

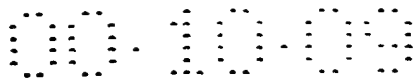
44

(直径从几微米到数毫米)。PEEK、塑料或者金属导管可以插入孔中连接反应池和外部流体通道，如注入或者收集装置。入口和出口也可以是在反应池末端钻通的通道（宽度从几微米到数毫米）。排成带状的多管道系统可以与通道向接。图 4 反应池中，单一的入口—孔—位于反应池的底面。同时位于顶盖和底部的两个输出端口 180 和 190 是在壁上割的通道。大多数排成带状的管道系统作为用于连接通道的出口。位于顶盖和底部的两个出口对应于用于场流分离中的分离装置（Springston et al, 1987; Lee et al, 1989; Levin and Giddings, 1991）。

B.2. 声场-电泳-场流分离反应池

图 5 展示了声场-电泳-场流分离的一个具体实现及操作原理。反应池有顶盖 210 和底面 220。顶盖和底面由一个刻有矩形通道 240 的垫圈或隔板 230 分开。通道 240 具有尖细的末端。为了清晰起见，顶盖 210、底面 220、垫圈 230 和通道 240 分开显示。使用时，这些部件连接在一起形成一个声场-电泳-场流分离反应池。入口 250 和出口 260 分别位于顶盖及底面，反应池的入口端和出口端。入口 250 与一个用于将载体介质和待区分的物质引入反应池的注入装置 270。注入装置可以是一个结合了注入阀的注射器泵（Wang et al., 1998, Huang et al., 1999, Yang et al., 1999）。出口 260 与一个用于检定场流分离作用后分离和区分的物质的收集或检定。收集或检定装置可以是一个微粒计数器，流体血细胞计数器或分离收集器。

图 5 例子中，整个底面是压电传感器。底面 220 的顶面 290 和底面 300 涂敷了一层金属薄膜或别的导电材料。从信号发生器 310 输出的交流电信号加到压电传感器 220 的上表面 290 和下表面 300，产生方向与表面 290 和 300 正交的声波。压电传感器发出的声波被反射到顶盖 210 上。压电传感器发出的声波和顶盖反射地声波叠加形成反应池内的合成声场。合成声场可以有两个分量，驻波分量和行波分量。驻波分量和行波分量的比例决定于反应池的高度（顶盖与底面间的距离），声波的波长，顶盖 210 和底面 220 的声学性质，声波在载体介质中的衰减系数。一个实体例子是反应池高度是驻波波长的一半，其中会形成



UJ

反应池的中心平面存在着声压节点。另外一个例子是，反应池高度大于或者小于驻波波长的一半。

图 5 的例子中，底面 220 对应于压电传感器。沿反应池的各个部分装配一个或者多个压电传感器可以有多种变化。可以装在顶盖或者底面。对于将压电传感器装在底面的情况，传感器可以结合在一固体平板的下表面上，这样该平板就可以形成反应池的底面。压电传感器产生声波并通过固体平板耦合到反应池中的载体介质。类似的对于将压电传感器装在顶盖上的情况，传感器可以结合在一固体平板的上表面上，该平板就可以形成反应池的顶盖。压电传感器产生声波并通过固体平板耦合到反应池中的载体介质。图 5 中的场流分离反应池包括一个压电传感器。一个反应池中可以使用多个压电传感器。这些传感器可以串连在反应池的顶盖或者底部，或者顶盖和底部都有，形成压电传感器阵列。可以在这些压电传感器上施加同样的或者不同的电信号，从而在反应池中产生声波。

例图 5 中，反应池中用于产生电场的电极对应于底面 220 的上表面 290 以及顶盖 210 的下表面 295。底面 220 的上表面 290 和顶盖 210 的下表面 295 涂敷了一层金属薄膜或别的导电材料。这样信号发生器 315 产生的直流电信号或低频交流信号施加到表面 290 和 295 之间，产生一正交于顶盖和底面的电场。引入到该电场的物质会受到决定于场强度及物质有效电荷的电泳力的作用。

图 5 的例子中，底面 220 的上表面 290 作为一个产生电场的电极，同时也用于激励压电传感器。通常，用于产生电场的电极和用于激励压电传感器的电极不同。此外，用于产生电场的电极可以只部分覆盖顶盖的下表面或者底面的上表面。这些表面（即顶盖的下表面或底面的上表面）上可以应用不同的电极阵列。图 6 显示了一个相互交错式电极阵列 400 和一个相互交错式城堡型电极阵列 410。电极可以沿着反应池呈纵向（如图 6A 或图 6B）或横向（即图 6A 中的电极旋转 90 度）分布。电极阵列中的单个电极与两路电导线总线 405 和 408 中的一路相连。当信号源发出的信号连到电导线总线时，激励电极产生电场。在这些利用电极阵列产生电场的情况中，产生电场和激励压电传感器可以使用

同的电信号连接模式。例如，当一个电极用于在反应池中产生电场时顶盖的下表面形成导电平面，底面的下表面涂敷金属薄膜，上表面覆盖交叉型电极阵列，形成压电传感器。在反应池中产生电场的电信号可以施加穿过顶盖的下表面和交叉阵列中的任一条或两条电导线总线（图 6A 中 405 和 408）。在反应池中产生电场的电信号可以施加穿过底面的下表面和交叉阵列中的任一条或两条电导线总线（图 6A 中 405 和 408）。

被引入到声场-电泳-场流分离反应池中的物质会受到反应池中不同力的作用。我们考虑这样的情况：引入的物质是细小的微粒，反应池平放。参考图 5，这些力是：

垂直方向的声场辐射力 $F_{acoustic}$ 320，指向或者离开顶盖（底面），决定于与微粒和悬浮载体密度、声阻抗相关的因素。该声场辐射力 $F_{acoustic}$ 320 可能只是作用在微粒上全部声场力的一个分量。

垂直作用于带电微粒上的电泳力 F_E 325。决定于微粒带正电还是负电、直流电场的方向。该力指向或者离开反应池底面。该电泳力 F_E 325 可能只是作用在微粒上全部电泳力的一个分量。

抬升或沉淀微粒的重力 F_G 130，决定于微粒和悬浮载体的相对密度。

流体升力 F_{Lift} 340，趋向将微粒推出反应池池。虽然对流体升力已进行了不同的理论和实验研究，它的本质依旧是个问题（Williams et al., 1992;1994;1996;1997）。不管如何，普遍接受的观点是当微粒非常接近反应池壁（例如在 200um 厚的反应池内与壁的距离小于 5um）时，这个力发挥很大作用。近来对于介电-场流分离（Huang et al., 1997; Wang et al., 1998）的研究表明这个力对于介电-场流分离作用有限。

这几个力作用于微粒，使其向平衡位置移动，在平衡位置处各个力相互平衡，作用在单个微粒上的净力在垂直方向为零，就是：

$$F_{acoustic}(z) + F_{Lift}(z) + F_E(z) - F_G = 0$$

不同性质（如大小、几何形状、密度、声阻抗）的微粒平衡位置的高度不同。例如，微粒 350 和 360 从反应池底面转移到不同高度。当通过入口 250 引入载体介质产生流动时，出现速度分布 270。这个例子中的运动方向平行于顶

和底面，从反应池入口端指向出口端。载体介质在不同位置具有不同速度。对于图 5 中的例子，当反应池长度（即蚀刻的通道长度）和宽度（即通道的宽度）远大于高度（即顶盖和底面的距离）时，离垫圈形成的通道壁较远的载体介质的速度在垂直方向上服从近似抛物线速度分布，

$$V_m = 6\langle V_m \rangle \frac{z}{H} \left[1 - \frac{z}{H} \right]$$

这里 V_m 是载体在距离反应池底面高度 z 时的速度， $\langle V_m \rangle$ 是载体的平均速度， H 是反应池高度。这样反应池中的载体介质在垂直方向上形成近似抛物线的速度分布。微粒 350 和 360 可以根据沿与载体介质运动方向垂直的方向上所处高度 h_1 和 h_2 被区分。此外，根据速度分布上的垂直位置微粒 350 和 360 可以被进一步加以区分。再进一步，微粒 350 和 360 以不同速度穿过反应池。如果微粒 350 和 360 以不同速度被差不多同时引进反应池，因为运载速度不同，微粒 350 和 360 将在反应池中停留不同时间。不同性质的微粒（例如大小、密度、几何形状、声阻抗）可以被转移到垂直方向上的不同位置，可以根据垂直方向上或者速度分布内的转移位置或者被区分，可以根据微粒穿过反应池的速度或者停留时间区分。不同性质的微粒可以被分成子群体。另外，如果出口在反应池末端垂直分布，当微粒通过不同出口离开反应池时，不同高度的微粒可以被分成子群体。

在以上的讨论中，反应池被认为是水平放置的，但实际上反应池可以是沿任何方向放置，或与水平面成任意角度放置。在这些情况下，我们还需考虑那些作用在待分离物体上、与载体介质运动方向夹角为 90 度的力。这与以上讨论的反应池水平放置情况相比，差别在于重力作用的不同。在前面讨论的情况中，重力的作用方向与载体介质的运动方向夹角为 90 度。当反应池不是水平放置时，重力的作用方向与载体介质的运动方向的夹角可能不为 90 度。这样的话，当分析施加在待区分的物质上沿与载体介质运动方向夹角为 90 度方向上的力时，只须考虑重力的一个分量。

图 5 所示矩形反应池中的速度分布取决于这一反应池的结构特性。当反应池的长度与宽度远远大于反应池的高度时，在此反应池中会出现一个沿垂直方

的抛物线型和近似抛物线形的速度分布。形成近似抛物线形的原因是靠近垫圈壁处的速度分布不是抛物线形分布。当反应池的宽度与其高度同样大小时，反应池中载体介质的速度将与上述分布不同。此外，在上述讨论中顶盖和底面被认为是扁平的并且互相平行的。当顶盖和/或底面不是扁平时，或者当顶盖和底面互相不平行时，或者当顶盖和底面随不同厚度的结构元件而变化时，载体介质的速度分布将不同于以上讨论的近抛物线速度分布。

为了产生载体介质的不同速度分布，在顶盖 210 和底面 220 之间的垫圈 230 可以从中间切开来形成其它形状的通道。例如，声场-介电-场流分离反应池中的通道可以是一个椭圆形的，相似于图 2 中所示声场-场流分离反应池的通道。当载体介质通过这样一个反应池时，载体介质的速度分布将会与图 5 中所示的有所不同。同样的，图 3 中所示的声场-场流分离反应池中的通道可以被用作一个声场-介电-场流分离反应池。当载体介质通过该通道时，这样一个反应池将会使载体介质形成一个唯一的速度分布。

以上有关声场-介电-场流分离反应池的讨论主要集中在微粒分离，忽略了热扩散效应的影响。对于在声场-介电-场流分离反应池中那些待分离的小尺寸物体来说，应该计入热扩散效应。这样，在外力作用下沿一个方向或者在速度分布内排列的物质的位置，指的是在外力作用下物质的分布。这种沿某个方向或某个速度分布的物体分布即指沿该方向或速度分布的物体的浓度分布或位置分布。

声场-介电-场流分离反应池可以有一个或者多个入口，以输入待分离的物体和载体介质。反应池也可以有一个或多个出口，以输出已分离的物体和载体介质。入口和出口可以放在反应池的顶盖或/和底面。入口和出口可以是钻在反应池顶盖或/和底面的小孔（直径小到几微米或大到几毫米）。PEEK 或者塑料，或者将金属管插入孔中，作为反应池和外部流体回路（例如扩散装置或者收集装置）的流体联结。另一方面，入口和出口也可以是一个在反应池出口端的通道（宽度由微米到毫米）。复合管，以带状排列，可以同上述通道连接。图 4 中所示的示例声场-场流分离反应池可以作为一个声场-介电-场流分离反应池的例

这时，一个单输入口（孔）位于反应池的底面。两个出口 180 和 190 位于反应池的顶盖和底面，是在壁上切割得到的细薄的通道。以带状排列的许多管子用于与这些通道的出口相连。位于顶盖和底部的两个出口对应于用于场流分离中的分离装置(Springston et al,1987;Lee et al,1989;Levin and Giddings,1991)。

B3. 声场-介电-场流分离反应池

图 7 所示是一个声介电-场流分离反应池结构和声介电-场流分离反应池的工作原理。反应池有顶盖 510 和底面 520，两者被垫片 530 隔开，530 上刻有一个矩形通道 540。540 两端是锥形。在底面有一个压电传感器 525。为清晰起见，顶盖 510、垫片 530、底面 520、压电传感器 525 分别示出。在使用中，这些元件被键合在一起构成一个声介电-场流分离反应池。入口 550 和出口 560 分别位于顶盖和底面，即分别在反应池的入口端和出口端。入口 550 与注入器件 570 相连，570 能导入载体介质和待分离的物体。注入器件可以是一个有注射阀的注射泵 (Wang et al., 1998; Huang et al., 1999; Yang et al., 1999)。出口 560 与一个收集器件 580 相连，580 能鉴定已被声介电-场流分离反应池分离的物体。收集器件可以是一个微粒计数器，一个流式血细胞计数器或一个分离收集器。

在示例 7 中，压电传感器 525 对应于整个反应池底面区域，其上表面 590 和下表面 600 被涂上了金属膜和其它导电材料。信号发生器产生的交流电信号施加在压电传感器 525 的上表面 590 和下表面 600，以激励压电传感器在反应池中与 590、600 垂直的方向上产生声波。压电传感器发出的声波与底面 520 耦合进入反应池中，被顶盖 510 反射回来。压电传感器传播波和顶盖反射波的叠加构成反应池中的全部声场。全声波场有两个分量，即驻波分量和行波分量。两分量的大小之比取决于反应池高度（即反应池顶盖、底面之间的距离）、声波波长，及顶盖 510、底面 520 和压电传感器 525 的声学特性，以及载体介质和声波的衰减因子。在一种实现中，顶盖、底面之间的反应池高度是驻波的半波长，因此在反应池中构成驻波。反应池中间平面存在声压结点。在另一种实现中，反应池高度大于（或小于）驻波的半波长。

在图 7 中, 压电传感器 525 与反应池底面 520 键合。将一个或多个压电传感器沿反应池各部分放置可有多种方式。525 可放在顶盖和 (或) 底面。当把压电传感器放在顶盖时, 它可以从顶盖与一个固体片键合, 这样固体片构成反应池的顶盖。声波可由压电传感器产生并通过固体片耦合到反应池中的载体介质中。另外, 压电传感器也可以直接用作反应池顶盖。当把压电传感器放在反应池的底面是, 传感器可直接用作反应池底面, 微电极元件或阵列可直接在这种压电传感器的上表面制作。图 7 所示声介电-场流分离反应池包含反应池中的一个压电传感器。多个压电传感器可放置在同一个反应池中。它们可串联地放在顶盖或底面或同时放置来构成压电传感器阵列。多个压电传感器可被相同的或不同的电信号激励来产生反应池中的声波。

在图 7 的示例中, 用于在反应池中产生电场的电极元件对应于底面 520 上表面上的电极阵列 545。可以将信号发生器 615 施加到电极阵列 545 上产生交流信号, 以在反应池中形成一个不均匀电场。受这种不均匀电场作用的物体将会受到介电电泳力的作用, 该力与物体及其周围媒介的介电常数有关, 也与电场的不均匀分布有关。

在图 7 的示例中, 电极阵列 545 安置在底面 520 的上表面上来产生不均匀电场。一般地, 用于产生电场的电极元件可部分地覆盖顶盖的下表面和底面的上表面或两种。在这些表面上可采用不同结构的电极阵列 (即顶盖的下表面和底面的上表面)。可采用图 6A,6B 的相互交错式电极阵列 400 和相互交错式城堡电极阵列 410。电极沿反应池纵向 (图 6A,6B, 图 7 中阵列 545) 或横向 (图 6A,6B, 图 7 中阵列 545 的电极元件旋转 90 度) 分布。类似的, 也可用图 8 所示有周期三角 (700) 或弧状电极 (710) 的相互交错式电极阵列, 电极沿反应池纵向 (图 8A,8B) 或横向 (图 8A,8B 中的电极元件旋转 90 度) 分布。图 8A,8B 中电极阵列中的单个电极元件与两个公共电导线总线 705, 708 之一相连。当信号源发出的电信号加到电导线总线是, 电极元件就被激励来产生电场。

图 7 所示例子的结构是电极阵列 545 安置在反应池底面 520 上, 压电传感器 525 被键合在底面 520 上。在其它实现方式中, 不同结合形状的电极阵列也

直接在压电传感器上制成。例如, PZT 是一种压电材料, 可用于压电传感器。当其表面被磨到足够光滑时, 就可以采用微加工方法在其压电衬底上制作微电极。在构建声介电-场流分离反应池的操作中, 上表面有微电极、下表面有平板电极的压电传感器可用作声介电-场流分离反应池的底面。可从上表面对微电极阵列施加电信号来产生介电电泳力。同时, 电信号可施加到上方电极阵列(通过电导线总线 705 和 708)和下方电极阵列来产生声场和力。这种方法的优点是用来产生介电电泳力的电极阵列被集成到压电传感器的表面上。这种将电极阵列与压电传感器集成的方法与图 5 所示的声场流分离反应池的方法类似。图 5 中用来产生电泳力的电极在压电传感器的上表面上。

被引入声场-介电-场流分离反应池的物体在反应池中将受到多种力的作用。我们考虑引入的物体是微小颗粒, 且反应池是水平放置的情况。参照图 7, 这些力是

声场辐射力 $F_{acoustic}$ 620: 在纵向指向或远离顶盖(底面), 依赖于一个与微粒和悬浮媒介密度、声阻抗有关的系数。该声场辐射力 $F_{acoustic}$ 620 可能只是作用在微粒上全部声场力的一个分量。

介电电泳力 F_{DEP} 625: 在纵向作用在极化颗粒上。根据微粒较周围媒介更易或更不易极化, 该力指向或远离电极元件。该介电电泳力 F_{DEP} 625 可能只是作用在微粒上全部介电电泳力的一个分量。

重力 F_G 630: 使微粒悬浮或沉积的力, 与微粒和周围媒介的密度相对大小有关。

流体升力 F_{Lift} 640: 试图驱使微粒远离反应池壁。已有各种关于流体升力的理论和实验研究, 但其本质仍然未知。目前被普遍接受的观点是仅当微粒非常接近于反应池壁(例如在厚达 200 微米的反应池中小于 5 微米的距离)时, 该力才起重要作用。近来一些关于介电-场流分离的工作(Huang et al., 1997; Wang et al., 1998)显示该力在介电-场流分离操纵中所起的作用很小。

以上这些力作用在微粒上, 驱使微粒朝着总力平衡的位置运动, 因此在纵向上作用在单个微粒的净力为 0, 即

$$F_{acoustic}(z) + F_{Lift}(z) + F_{DEP}(z) - F_G = 0$$

不同性质的微粒（如大小、几何形状、密度、介电常数、声阻抗）在不同的高度达到平衡。例如微粒 650 和 660 在距反应池底面不同高度（ h_1, h_2 ）处平衡。当把载体介质从入口 550 处注入反应池中形成流体时，会产生一个流体速度分布 670。这时的运动方向与反应池顶盖和底面平行，且从入口端指向出口端。反应池中不同位置处的载体介质有不同的速度。如同 7 中的例子，当反应池长度（即在中部切割的通道长度）和反应池宽度（即通道宽度）远大于反应池高度（即顶盖和底面的距离）时，载体介质在远离反应池壁的位置处的速度服从纵向的一个近似抛物线速度分布。

$$V_m = 6 \langle V_m \rangle \frac{z}{H} (1 - \frac{z}{H})$$

其中 V_m 是媒介在距反应池底面高度为 z 处的速度， $\langle V_m \rangle$ 是媒介的平均速度， H 是反应池高度。这样就对反应池中的载体介质沿纵向建立了一个近似抛物线速度分布。由此微粒 550、560 就能根据在速度分布中所处的不同位置被分开。更进一步，微粒 550、560 以不同的速度通过反应池。若微粒 550、560 同时通过反应池，则由于它们在反应池中运动速度不同，它们将部同时离开反应池。具不同性质的位置（如大小、几何形状、密度、介电常数、声阻抗）的微粒可沿纵向放置在不同的位置处，可根据在纵向上放置位置的不同被分开，可根据微粒通过反应池速度的不同，或根据微粒离开反应池时间的不同分开。

在以上的讨论中，反应池被认为是水平放置的，但实际上反应池可以是沿任何方向放置，或与水平面成任意角度放置。在这些情况下，我们还需考虑那些作用在待分离物体上、与载体介质运动方向夹角为 90 度的力。这与以上讨论的反应池水平放置情况相比，差别在于重力作用的不同。在前面讨论的情况中，重力的作用方向与载体介质的运动方向夹角为 90 度。当反应池不是水平放置时，重力的作用方向与载体介质的运动方向的夹角可能不为 90 度。这样的话，当分析施加在待区分的物质上沿与载体介质运动方向夹角为 90 度方向上的力时，只须考虑重力的一个分量。

图 7 所示矩形反应池中的速度分布取决于这一反应池的结构特性。当反应

的长度与宽度远远大于反应池的高度时,在此反应池中会出现一个沿垂直方向的抛物线型和近似抛物线形的速度分布。形成近似抛物线形的原因是靠近垫圈壁处的速度分布不是抛物线形分布。当反应池的宽度与其高度同样大小时,反应池中载体介质的速度将与上述分布不同。此外,在上述讨论中顶盖和底面被认为是扁平的并且互相平行的。当顶盖和/或底面不是扁平时,或者当顶盖和底面互相不平行时,或者当顶盖和底面随不同厚度的结构元件而变化时,载体介质的速度分布将不同于以上讨论的近抛物线速度分布。

为了产生载体介质的不同速度分布,在顶盖 510 和底面 520 之间的垫圈 530 可以从中间切开来形成其它形状通道。例如,声场-介电-场流分离反应池中的通道可以是一个椭圆形的,相似于图 2 中所示声场-场流分离反应池的通道。当载体介质通过这样一个反应池时,载体介质的速度分布将会与图 7 中所示的有所不同。同样的,图 3 中所示的声场-场流分离反应池中的通道可以被用作一个声场-介电-场流分离反应池。当载体介质通过该通道时,这样一个反应池将会使载体介质形成一个唯一的速度分布。

以上有关声场-介电-场流分离反应池的讨论主要集中在微粒分离,忽略了热扩散效应的影响。对于在声场-介电-场流分离反应池中那些待分离的小尺寸物体来说,应该计入热扩散效应。这样,在外力作用下沿一个方向或者在速度分布内排列的物质的位置,指的是在外力作用下物质的分布。这种沿某个方向或某个速度分布的物体分布即指沿该方向或速度分布的物体的浓度分布或位置分布。

声场-介电-场流分离反应池可以有一个或者多个入口,以输入待分离的物体和载体介质。反应池也可以有一个或多个出口,以输出已分离的物体和载体介质。入口和出口可以放在反应池的顶盖或/和底面。入口和出口可以是钻在反应池顶盖或/和底面的小孔(直径小到几微米或大到几毫米)。PEEK 或者塑料,或者将金属管插入孔中,作为反应池和外部流体回路(例如扩散装置或者收集装置)的流体联结。另一方面,入口和出口也可以是一个在反应池出口端的通道(宽度由微米到毫米)。以带状排列的多个管与上述通道连接。图 4 中所示的

示例声场-场流分离反应池可以作为一个声场-介电-场流分离反应池的例子。这时，一个单输入口（孔）位于反应池的底面。两个出口 180 和 190 位于反应池的顶盖和底面，是在壁上切割得到的细薄的通道。以带状排列的许多管子用于与这些通道的出口相连。位于顶盖和底部的两个出口对应于用于场流分离中的分离装置(Springston et al,1987;Lee et al,1989;Levin and Giddings,1991)。

C, 示例方法

C.1. 声场-场流分离，声场-电泳-场流分离和声场-介电-场流分离批处理操作

在批处理操作中，一个声场-场流分离（或者声场-电泳-场流分离或者声场-介电-场流分离）反应池通过入口预先加载载体介质。混合微粒样品（例如 100uL）通过输入端口注入或者插入反应池中的媒质中。对于声场-场流分离来说，应用适当的声场状态，则微粒在声力和其它力的影响下会在指定的时间内达到它们的平衡位置。反应池中的声场是通过适当的电信号及压电传感器得到的。对于声场-电-场流分离，加上适当的电场和声场，则微粒在声力，电泳力和其它力的影响下将会在指定时间内达到它们的平衡位置。对于声场-介电-场流分离，加上适当的介电电泳场和声场，则微粒在声场力、介电电泳力和其它力的影响下在一段时间内达到它们的平衡位置。该步骤在典型的场流分离过程中被称作“弛豫”（Giddings,1981,Giddings,1993）。在弛豫阶段（图 9A），不同性质的微粒在所加力的影响下，在反应池中处于不同的平衡位置。对于热扩散效应对微粒的平衡位置有重要影响的小尺寸微粒（或物体）来说，不同类型微粒的平衡位置对应于不同微粒类型的平衡浓度分布。在弛豫步骤后，流体的流动就被建立起来，处于不同高度的微粒以不同的速度被驱动通过反应池。在这个过程中，保持外加场的条件不变。根据微粒离开反应池时间的不同，不同性质的微粒被分离成多个子群（图 9B）。图 9A,9B 显示在一个矩形声场-场流分离（或电泳-场流分离，或介电-场流分离）截面图中的批处理过程。图 9A 显示在弛豫过程中，微粒 800 和 850 在外加场的作用下已被放置在不同的高度。图 9B

示紧接着驰豫过程，在反应池中建立流体分布（即速度分布 780）后，微粒 800 超过微粒 850，因此要较早在出口 795 处离开反应池。流体流动是通过将载体介质注入反应池入口 790 实现的。

对大多数场流分离来说批处理模式是常见的操作方式。微粒可从单个出口或多个出口（例如一个在反应池顶盖，另一个在反应池底面）离开反应池。在顶盖和底面对两个出口可直接用来收集两个已分离的部分。在某些应用场合下驰豫步骤是不必要的。根据微粒混合物对类型，可能微粒在被引入反应池后很短暂的时间内就能达到它们的平衡高度。在这种情况下，微粒就可以以批处理的方式被分离，而不需要驰豫步骤。

这样，在场流分离中利用声场力以批处理的方式分离一个物体包括以下步骤：1）建立本发明所描述的装置；2）通过所述装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池中直至载体介质充满整个反应池；3）将含有待识别物质的样品注入反应池内的载体介质中；4）对压电传感器施加由电信号发生器产生的至少一路电信号，其中所述的激发压电传感器产生了声波，从而导致至少有一个声场力施加在物质上；5）通过装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池内，其中所述的导入使得载体介质依照速度分布通过反应池；在所述的载体介质中的所述的物质是分布在垂直于载体介质移动通过反应池方向上，识别物质是根据物质在垂直于载体介质移动通过反应池方向上分布位置的不同来实现的。这种声场流分离批处理模式可以在本发明所描述对各种声场-场流分离装置中应用。

在上述声场-场流分离对批处理方式中，最好在将载体介质引入使其按照某一速度分布行进的反应池之前，先对能在所说物体上引起声场力的压电传感器上施加电信号以把待分离物体沿与载体介质在反应池中行进方向垂直的方向放置到平衡位置。

在场流分离中应用电泳力和声场力来分离物体对批处理方式包括以下步骤：1）建立本发明所描述的装置。2）通过所述装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池中直至载体介质充满整个反应池；3）将含有待识别物质的样

57
d. 信号产生声场力施加在待识别物质上, 使得待识别物质分布在垂直于流体流动的方向上并处于平衡状态, 然后导入介质、以形成速度分布之前 (步骤 f)。

在上述使用声场—电泳—场流分离或声场—介电—场流分离的批处理操作中, 同样的, 最好是施加不同的电信号以产生声场力, 电泳力, 或者是介电电泳力。

在上述使用声场—电泳—场流分离或声场—介电—场流分离的批处理操作中, 声场力、电泳力或介电电泳力可以同时产生, 也可以顺序产生。

C. 2. 声场—场流分离、声场—电泳—场流分离、声场—介电—场流分离的连续模式操作

在连续模式操作中, 微粒混合样品通过入口端口连续地导入到声场—场流分离 (或者声场—电泳—场流分离、声场—介电—场流分离) 的反应池中。对于声场—场流分离, 在适当的声场作用下, 微粒会在声场力以及其它力 (如重力、流体升力等) 的作用下, 在反应池中处于平衡位置。反应池中的声场力是通过压电传感器施加适当的电信号得到的。对于声场—电泳—场流分离, 在适当的电场、声场作用下, 微粒会在声场力、电泳力以及其它力 (如重力、流体升力等) 的作用下, 使得微粒在反应池中处于平衡位置。对于声场—介电—场流分离, 在适当的介电电场、声场作用下, 微粒会在声场力、介电电泳力以及其它力 (如重力、流体升力等) 的作用下, 使得微粒在反应池中处于平衡位置。取两种微粒样品在声场—场流分离 (或者声场—电泳—场流分离、声场—介电—场流分离) 反应池中进行分离和分析。在声场—场流分离 (或者声场—电泳—场流分离、声场—介电—场流分离) 反应池中处于较高平衡位置的微粒将从出口的较高位置流出, 在反应池中处于较低平衡位置的微粒将从出口的较低位置流出。这样, 微粒混合物就被连续地分成两层。显然, 需要在反应池出口把流体分开。(Springston et al, 1987; Lee et al, 1989; Levin and Giddings, 1991)。

如果在反应池的顶部和底部有多个出口, 就可以收集到多个场流。图 10 的例子中, 反应池的顶部有一个出口 870, 底部有两个出口 880 和 890。这样, 这

种反应池就可以用来分离三种或者三种以上的微粒。这种反应池可以是声场一场流分离反应池，也可以是声场—电泳—场流分离、声场—介电—场流分离反应池。反应池内存在一个流体速度分布 860。

由于施加的各种力的作用，微粒 900 在流过反应池的过程中，处于最高的位置，因此从顶部出口 870 流出。而由于施加的各种力的作用，微粒 910 在流过反应池的过程中，处于最低的位置，因此从底部出口 880 流出。另一种微粒 920 则处于中间位置，这样，它就从底部的另一个出口 890 流出。这种操作是与使用分离装置的场流分离系统相对应的。(Springston et al, 1987; Lee et al, 1989; Levin and Giddings, 1991)。

在场流分离中通过施加声场力对物质进行分离的连续模式操纵中包括以下步骤: a) 得到一个在本发明中所述的声场—场流分离装置; B) 通过所述装置的入口端口将含有待识别物质的载体介质导入到装置的反应池中，其中所述的导入使得载体介质依照速度分布通过反应池; C) 通过对压电传感器施加由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生声波，从而导致至少有一个施加于所述载体介质中物质上的声场力具有一个垂直于载体介质移动通过反应池方向的分量。在所述的载体介质中的所述的物质是分布在垂直于载体介质移动通过反应池方向上，根据物质在垂直于载体介质移动通过反应池方向上分布位置的不同来识别物质。这种声场—场流分离的连续模式可以用于任一声场—场流分离装置中。

在声场—电泳—场流分离中通过施加声场力对物质进行分离的连续模式操纵中包括以下步骤: A) 一个在本发明中所述的声场—电泳—场流分离装置。B) 通过所述装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池中，其中所述的导入使得载体介质依照速度分布通过反应池; C) 通过对电极施加由电信号发生器产生的至少一路电信号激发产生电场，从而导致至少有一个施加于所述载体介质中物质上的电泳力具有一个垂直于载体介质移动通过反应池方向的分量; D) 通过对压电传感器施加由电信号发生器产生的至少另外一路电信号激发产生声场，从而导致至少有一个施加于所述载体介质中物质上的声场力具有一个垂直

载体介质移动通过反应池方向的分量。在所述的载体介质中的所述的物质是分布在垂直于载体介质移动通过反应池方向上，根据物质在垂直于载体介质移动通过反应池方向上分布位置的不同来识别物质。这种声场—电泳—场流分离的连续模式可以用于任一声场—电泳—场流分离装置中。

在声场—介电泳—场流分离中通过施加声场力对物质进行分离的连续模式操纵中包括以下步骤：A) 得到一个在本发明中所述的声场—介电泳—场流分离装置。B) 通过所述装置的入口端口将载体介质导入到装置的反应池中，其中所述的导入使得载体介质依照速度分布通过反应池；C) 对电极施加由电信号发生器产生的至少一路电信号，其中所述的激发电极产生了一个非均匀电场，从而导致至少有一个施加在所述的物质上的介电泳力具有一个垂直于载体介质移动通过反应池方向的分量；D) 对压电传感器施加由电信号发生器产生的至少另一路电信号，其中所述的激发压电传感器产生了一个声场，从而导致至少有一个施加在所述的物质上的声场力具有一个垂直于载体介质移动通过反应池方向的分量；在所述的载体介质中的所述的物质是分布在垂直于载体介质移动通过反应池方向上，根据物质在垂直于载体介质移动通过反应池方向上分布位置的不同来识别物质。这种声场—场流分离的连续模式可以用于任一声场—场流分离装置中。这种声场—介电泳—场流分离的连续模式可以用于任一声场—介电泳—场流分离装置中。

D. 力

尽管我们不希望被这里所述的理论和机制所束缚，以下介绍几种目前的装置和方法所利用的各种力。

D. 1. 声场辐射力

声场辐射力是一种可以用在流体中，用于捕捉、操纵、移动微粒的非接触式的力。利用超声波产生的声场力对微粒进行的操作有：收集红细胞(Yasuda et al, 1997)、收集微米级的聚乙烯微粒(直径 0.3 到 10 微米, Yasuda and Kamakura, 1997)、收集 DNA 分子(Yasuda et al, 1996C)、对细胞的大批量、半连续收集和沉淀(Pui, et al, 1995)。通过静电力和声场辐射力之间的竞争，可以分离不同大小

带正电荷的聚乙烯微粒(Yasuda et al, 1996A, B)。另外, 在利用声场辐射力对哺乳动物细胞进行操纵时, 观察到离子通透(对于红细胞, Yasuda et al, 1997)、产生抗体(对于杂种瘤细胞, Pui. et al, 1995)。在操纵过程中, 对细胞不造成或者造成极小的伤害。

通过在压电传感器上施加交流信号, 可以在一个声场-场流分离反应池(或者声场-电泳-场流分离、声场-介电电泳-场流分离反应池)中产生一个驻波平面。同样的, 通过在压电传感器上施加交流信号, 可以在一个声场-场流分离反应池(或者声场-电泳-场流分离、声场-介电电泳-场流分离反应池)中产生一个具有驻波分量的声场。我们现在来检查一下微粒在驻波场中受到的声场辐射力。假设驻波是建立在液体中一个特定的方向上(例如, Z 方向)。驻波在 Z 方向上的变化可以用以下表示:

$$\Delta p(z) = p_0 \sin(kz) \cos(\omega t)$$

其中 Δp 代表在 Z 方向上的声场压力, p_0 代表声场压力强度, k 代表波数 ($2\pi/\lambda$, 其中 λ 是波长), z 代表到压力节点的距离, ω 代表角频率, t 代表时间。根据 Yoshioka and Kawashima 1955 年提出的理论, 在一个静态的驻波场中, 作用在一个球形微粒的声场辐射力可以用下式来表示(看 K. Yoshioka 和 Y. Kawashima 在 *Acustica*, 1955, Vol. 5, pages 167-173: Acoustic radiation pressure on a compressible sphere):

$$F_{acoustic} = -\frac{4\pi}{3} r^3 k E_{acoustic} A \sin(2kz)$$

其中 r 是微粒的半径, $E_{acoustic}$ 是声场的平均能量密度, A 是个常数, 用下式表示:

$$A = \frac{5\rho_p - 2\rho_m}{2\rho_p + \rho_m} - \frac{\gamma_p}{\gamma_m}$$

其中 ρ_m 和 ρ_p 代表微粒和介质的密度, γ_m 和 γ_p 代表微粒和介质的声阻抗。 A 这里代表声场极化参数。声阻抗定义为材料的密度 (ρ_m 和 ρ_p 代表微粒和介质的密度) 与声速 (C_m 和 C_p 代表介质和微粒的中的声速) 的乘积 ($\gamma_m = \rho_m \cdot C_m$ 和 $\gamma_p = \rho_p \cdot C_p$)。

当 $A > 0$, 微粒向驻波的压力节点 ($z=0$) 处移动。

当 $A < 0$, 微粒向远离驻波的压力节点 ($z=0$) 处移动。

很明显, 当把不同密度和声阻抗的微粒放置在驻波场中时, 它们受到不同的声场辐射力。例如: 根据已经建立的声场能量分布, 一个直径为 10 微米的微粒受到的声场辐射力从 0.01 到 1000pN 之间变化。

在 K. Yoshioka 和 Y. Kawashima 在 *Acustica*, 1955, Vol. 5, pages 167-173: "Acoustic radiation pressure on a compressible sphere" 中, 还描述了在行波声场中微粒受到的声场辐射力。利用这些理论, 那些利用声场进行微粒操作的专家就可以分析和计算微粒所受到的声场辐射力。

压电传感器是用压电材料制成的。当从外部压电材料对施加机械力而发生形变时, 压电材料会产生电场 (这叫做压电效应或者发电机效应)。相反的, 对压电材料施加电场会产生一个机械应力 (这叫做电致收缩效应或者发动机效应)。压电效应由 Pierre Curie 和他的兄弟 Jacques 在 1880 年发现的。解释的理由是离子的置换导致了材料结构单元的电极化。当施加电场时, 离子被静电力所代替, 导致整个材料的机械变性。这样, 在一个声场—场流分离或者声场—电泳—场流分离或者声场—介电泳—场流分离装置中, 对压电传感器施加交流信号, 那么传感器上产生的震动就耦合到反应池中的液体中, 导致反应池中产生声波。这样的声波可能带有行波和驻波分量。

以前, 已经有利用声波在介质中对微粒进行分离。例如: 美国专利 No. 4523682 介绍了一种在声波反应池中对不同大小, 不同密度以及不同性质的微粒进行分离的方法。美国专利 No. 4523682 的全文以参考文献的方式被本专利引用。美国专利 No. 4523682 描述了不同性质的微粒在声波中的空间分离。利用本发明中声波—场流分离的装置和方法的特点是可以从混合物中分离微粒, 并且得到纯的微粒样品。而在美国专利 No. 4523682 中, 只能通过微粒在声波反应池中的位置来分离微粒。

D. 2 电泳力

在外界施加的电场 $E_z \hat{a}_z$ 中, 对微粒的静电力 F_E 可以用下式表示:

$$F_E = Q_p E_z \bar{a}_z$$

其中 Q_p 代表微粒上的有效电荷。微粒的电荷极性以及施加电场的方向决定了微粒受到的静电力的方向。

D. 3 介电电泳力

处于一个非均匀电场中，一个半径为 r 的微粒受到的介电电泳力 F_{DEP_z} 可以用下式表示：

$$F_{DEP_z} = 2\pi\epsilon_m r^3 \chi_{DEP} \nabla E_{rms}^2 \cdot \bar{a}_z$$

其中 E_{rms} 是电场强度的均方根值， ϵ_m 是介质的介电通透率， χ_{DEP} 是微粒的极化参数，用下式表示：

$$\chi_{DEP} = \text{Re} \left(\frac{\epsilon_p^* - \epsilon_m^*}{\epsilon_p^* + 2\epsilon_m^*} \right)$$

"Re"代表复数的实部。符号 $\epsilon_x^* = \epsilon_x - j \frac{\sigma_x}{2\pi f}$ 是复式通透率，（对于微粒 $x=p$ ，对于介质 $x=m$ ）。参数 ϵ_p 和 σ_p 是微粒的有效通透率和有效电导率。这些参数是由频率决定的。例如，一个细胞由于细胞膜的极化，有由频率决定的有效电导率和有效通透率。

上述对介电电泳力的方程也可以写作：

$$F_{DEP_z} = 2\pi\epsilon_m r^3 \chi_{DEP} \nabla^2 p(z) \bar{a}_z$$

其中 $p(z)$ 是一个单位脉冲电压 ($V=1V$) 在电极上的方波场分布。

在一个声场—介电电泳—场流分离装置中，可以通过对反应池表面上的微电极施加交流信号产生一个非均匀电场。对于一个交错式的电极阵列，介电力在电极平面的垂直方向上大致按指数衰减。这可以从 Huang et al, 1997 得出。

在一个声场—介电电泳—场流分离反应池垂直方向上，具有不同介电特性（即通透率和电导率）的微粒或者细胞将受到不同的介电力。对于用介电电泳操纵的微粒（包括细胞），作用在一个直径为 10 微米的微粒上的介电力在 0.01 到 1000pN 之间变化。

在以前报道的介电电泳一场流分离技术里(Huang et al, *Biophys. J.* Vol. 73, p1118-1129, 1997.; Wang et al., *Biophys. J.* Vol. 74, p2689-2701, 1998.), 在对流体速度分布中微粒的位置进行影响/控制/操纵时, 只用到了负向介电电泳。这是因为正向介电电泳可能导致待微粒被吸附或者捕捉到电极表面。但是在本发明里的声场-介电电泳一场流分离方法或者装置中, 正向介电电泳和负向介电电泳都可以使用。。因为通过加上提供可以空间变化的声场辐射力, 可以把微粒控制到流体中去。这里, 正向介电电泳可以被空间变化的声场辐射力所平衡。

D. 4 流体升力

在一个进行微粒分离和分析的声场一场流分离反应池(或者声场-电泳一场流分离反应池或者声场-介电电泳一场流分离反应池)中, 可以形成一个流体速度分布。在一个长度和宽度都远远大于其高度的矩形反应池中, 可以形成一个抛物线形的层流流体分布。这样一个速度分布可以用下式来表示:

$$V_m = 6\langle V_m \rangle \frac{z}{H} \left(1 - \frac{z}{H}\right)$$

其中 V_m 是距离反应池底部 z 高度的流体速度。 H 是反应池的高度, $\langle V_m \rangle$ 是流体在反应池中的平均流速。如果一个微粒由有这样速度分布的流体运输, 并且这个微粒位于离反应池底部或者顶部很近的位置, 它将受到一个流体升力 F_{lift} (这个反映池水平放置或者接近水平放置)。如果一个微粒和反应池底部的距离非常小(例如, 在高度为 200 微米的反应池中, 10 微米的微粒距离底部小于 1 微米)时, 流体升力可以使微粒离开池壁(Williams et al., 1992; 1994; 1996; 1997)。这种力被用在经典的超膜一场流分离技术中。由于流体升力于沉降力的平衡, 微粒被放置到反应池中的不同高度(例如, Ratanathanawongs S. K. and Giddings, 1992, Williams et al, 1996)。众所周知, 当微粒与池壁的距离增大时, 流体升力衰减为零, 但在较近的距离, 还是应该考虑它的影响。

D. 5 声场一场流分离、声场-电泳一场流分离, 声场-介电一场流分离反应池中的各力平衡

在一个水平放置或者近似水平放置的声场—场流分离反应池中，流体沿水平方向流动。在垂直方向上，微粒受到三个力，即 $F_{acoustic}$ ， F_{lift} 以及沉降力

$F_G = -\frac{4}{3}\pi r^3(\rho_p - \rho_m)$ 。当这些力平衡时：

$$F_{acoustic}(z) + F_{lift}(z) + F_G = 0$$

如果微粒受力为零，微粒将停止上下移动。由于受到由高度决定的声场力和流体升力，微粒在受力为零的位置 h_{eq} 平衡。这个位置由声场能量分布决定，但是更重要的是由微粒密度、声阻抗以及微粒大小决定。具有不同性质(密度、声阻抗、大小)的微粒，将在不同的高度平衡。并且在流体中以不同的速度运动 (V_p ，由 h_{eq} 决定)。因此，流过反应池的时间不同 ($t_p = L/V_p$)。类似的分析也可以用于不水平放置的声场—场流分离反应池。在这种情况下，微粒在流体速度分布中受到的沉降力效应与上述不同。只有沉降力的分量对微粒在速度分布中的位置由影响。因为只有沉降力作用方向与流动运动方向成 90 度夹角的分量才起作用。

在一个水平放置或者近似水平放置的声场—电泳—场流分离反应池中，流体沿水平方向流动。在垂直方向上，微粒受到四个力，即 $F_{acoustic}$ ， F_E ， F_{lift} 以及沉降力 $F_G = -\frac{4}{3}\pi r^3(\rho_p - \rho_m)$ 。当这些力平衡时：

$$F_{acoustic}(z) + F_E + F_{lift}(z) + F_G = 0$$

如果微粒受力为零，微粒将停止上下移动。由于受到由高度决定的声场力和流体升力，微粒在受力为零的位置 h_{eq} 平衡。这个位置由声场能量分布、施加电场强度决定，但是更重要的是由微粒密度、声阻抗以及微粒大小决定。具有不同性质(密度、声阻抗、大小)的微粒，将在不同的高度平衡。并且在流体中以不同的速度运动 (V_p ，由 h_{eq} 决定)。因此，流过反应池的时间不同 ($t_p = L/V_p$)。与电泳—场流分离相比，力平衡方程中加入了声场辐射力。类似的分析也可以用于不水平放置的声场—电泳—场流分离反应池。在这种情况下，微粒在流体速度分布中受到的沉降力效应与上述不同。只有沉降力的分量对微粒在速度分布中的位置由影响。因为只有沉降力作用方向与流动运动方向成 90 度夹角的分量才起作用。

通过声场辐射力与静电力（电泳力）的比较，Yasuda *et al.* (1996A, B)证明在 750 微米高的反应池中，可以把不同大小、带不同电荷的聚乙烯微粒空间分离距离为 20 微米。

同样的，在一个水平放置或者近似水平放置的声场—介电—场流分离反应池中，流体沿水平方向流动。微粒在声场—介电—场流分离反应池中的各力平衡方程是：

$$F_{acoustic}(z) + F_{DEP}(z) + F_{lift}(z) + F_G = 0$$

一样的，微粒受力为零的位置是平衡高度 h_{eq} 。这个位置由声场能量分布、施加非均匀电场强度决定，但是更重要的是由微粒密度、声阻抗以及微粒大小决定。具有不同性质(密度、声阻抗、大小)的微粒，将在不同的高度平衡。并且在流体中以不同的速度运动 (V_p ，由 h_{eq} 决定)。因此，流过反应池的时间不同 ($t_p = L/V_p$)。与介电电泳—场流分离相比，力平衡方程中加入了声场辐射力。类似的分析也可以用于不水平放置的声场—电泳—场流分离反应池。类似的分析也可以用于不水平放置的声场—介电—场流分离反应池。在这种情况下，微粒在流体速度分布中受到的沉降力效应与上述不同。只有沉降力的分量对微粒在速度分布中的位置有影响。因为只有沉降力作用方向与流动运动方向成 90 度夹角的分量才起作用。

上述分析时基于单个（大）微粒而言的，微粒的扩散效应被忽略了。声场—场流分离、声场—电泳—场流分离，声场—介电—场流分离方法对于微粒的分离和描述也可以使用对小微粒的操作（小到分子水平）。对上述分析的改良应该考虑到扩散效应。例如，Yasuda *et al.* (1996A)在一维超声驻波场和电场中微粒浓度的分布中，就考虑了微粒的扩散效应。在这些考虑了微粒扩散效应的情况下，微粒在垂直方向上的浓度分布决定于特定种类微粒的洗脱时间。在流体的垂直方向上，对小微粒在场流分离效应下的浓度分布的理论分析可以在许多场流分离的著作中见到(例如: Caldwell and Gao, 1993, Giddings 1993)。那些在用场流分离技术进行分子和小微粒分离和分析的专家，以及利用声场/电泳/介电电泳效应进行微粒分离的专家，会随时对利用声场—场流分离、声场—电泳—场

分离，声场-介电-场流分离用于分子和小微粒分离和分析进行理论分析。

参考文献

Barmatz MB et al., US patent 4523682, June 1985

Caldwell K.D. and Gao Y-S., *Anal. Chem.* Vol. 65, No. 13, July, 1993, 1764-1772.

Lee S. et al, *Anal. Chem.* Vol. 61, p2439-2444, 1989.

Levin S. and Giddings J. C. *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, Vol. 50, p43-56, 1991.

Giddings, *Anal. Chem.* Vol. 53, p1170A-1178A, 1981.

Giddings, *Science*, Vol. 260, p1456-1465, 1993.

Huang Y et al., *Biophys. J.* Vol. 73, p1118-1129, 1997.

Huang Y et al., *J. Hematotherapy and Stem Cell Research* Vol.8, 481-490, 1999

Markx, G. H. et al, *J. Liq. Chrom. & Rel. Technol.*, Vol. 20, p2857-2872. 1997

Pui P. W.S. et al, *Biotechnol. Prog.* Vol. 11, p146-152, 1995.

Ratanathanawongs S. K. and Giddings J. C. *Anal. Chem.* Vol. 64, p 6-15, 1992

Springston et al, *Anal. Chem.* Vol. 59, p344-350, 1987.

Wang et al., *Biophys. J.* Vol. 74, p2689-2701, 1998.

Williams et al., *Chem. Eng. Comm.* Vol. 111, p121-147, 1992.

Williams et al., *Chem. Eng. Comm.* Vol. 130, p143-166, 1994.

Williams et al., *Chem. Eng. Sci.*, Vol. 51, p4477-4488, 1996.

Williams et al., *Anal. Chem.* Vol. 69, p349-360, 1997.

Yang J. et al. *Anal. Chem.* Vol.71, p911-918, 1999

Yasuda K. et al., *J. Acoust. Soc. Am.* Vol. 99(4), p1965-1970, April, 1996 A.

Yasuda K. et al., *Jpn. J. Appl. Phys.* Vol. 35(1), No. 5B, p3295-3299, 1996 B.

Yasuda K. et al., *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 99 (2), p1248-1251, 1996 C.

Yasuda K. et al., *J. Acoust. Soc. Am.* Vol. 102 (1), p642-645, July, 1997.

67

Yasuda K. and Kamakura T. *Appl. Phys. Lett.*, Vol. 71(13), p1771-1773, Sep. 1997.

Yoshioka K. and Kawashima Y. *Acustica*, Vol. 5, pages 167-173, 1955.

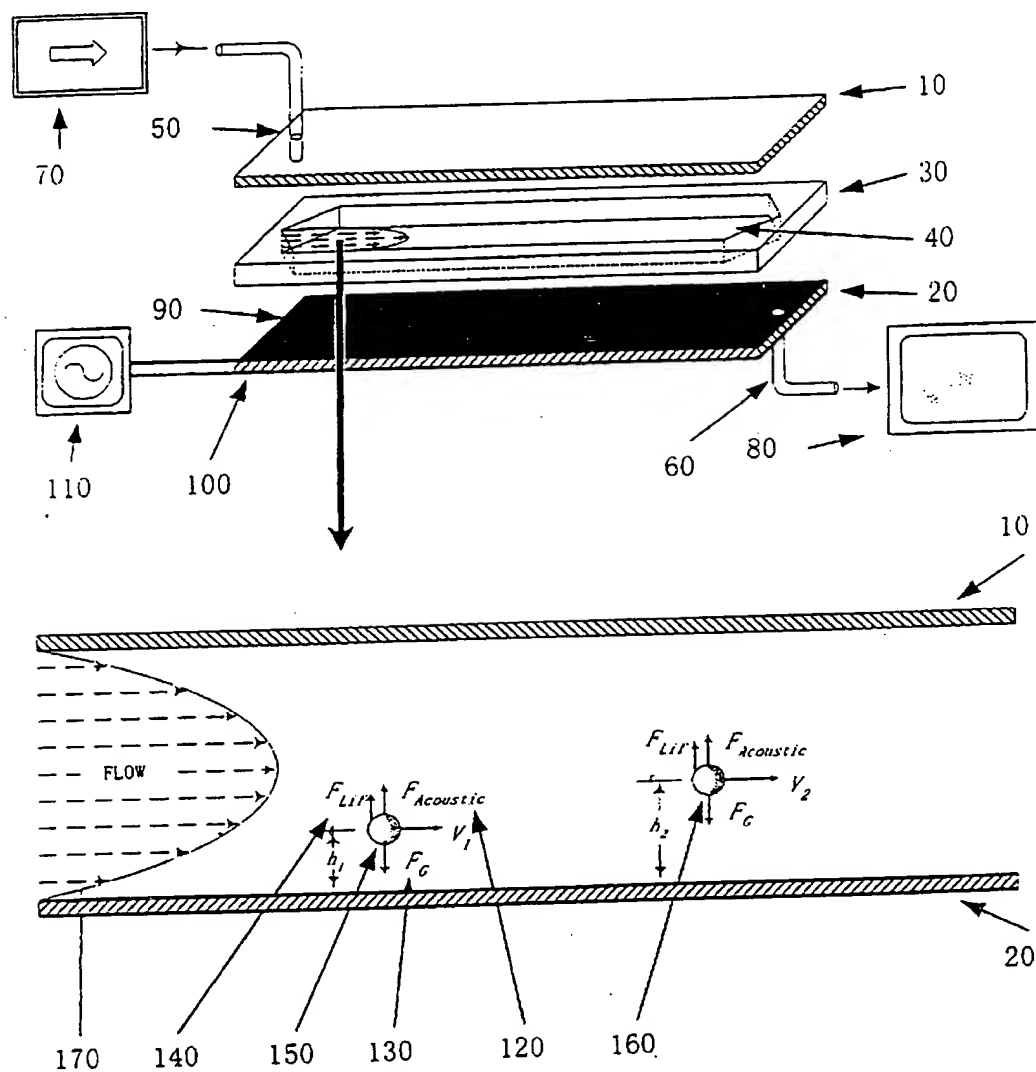


图 1

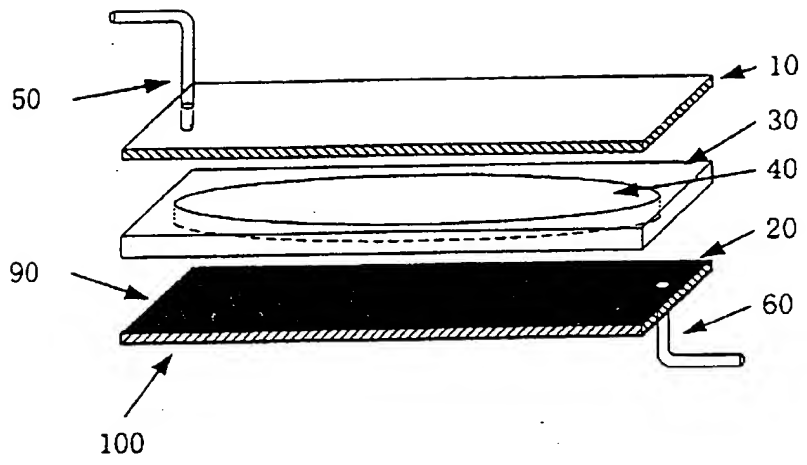


图 2

2010.10.10

70

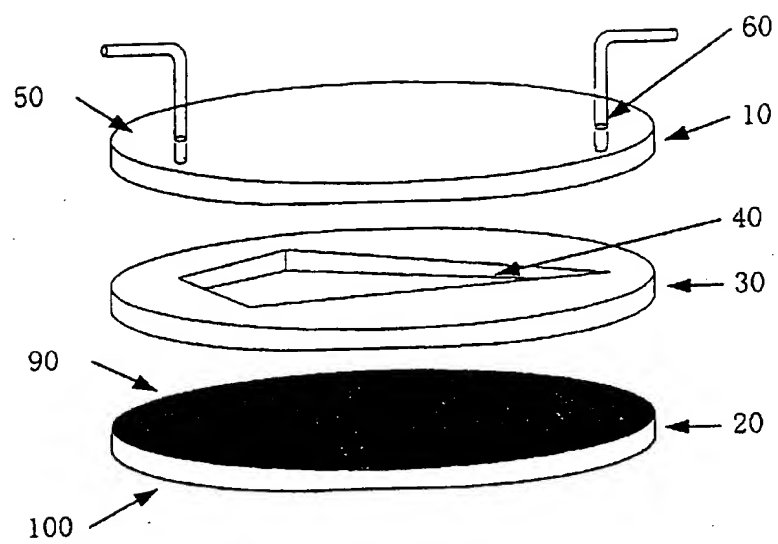


图 3

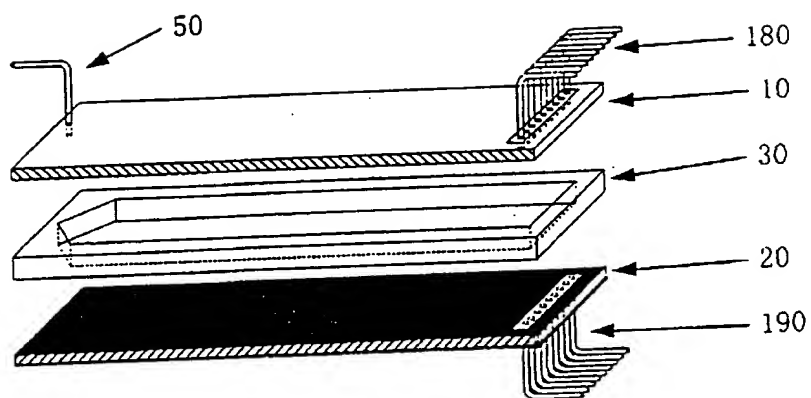


图 4

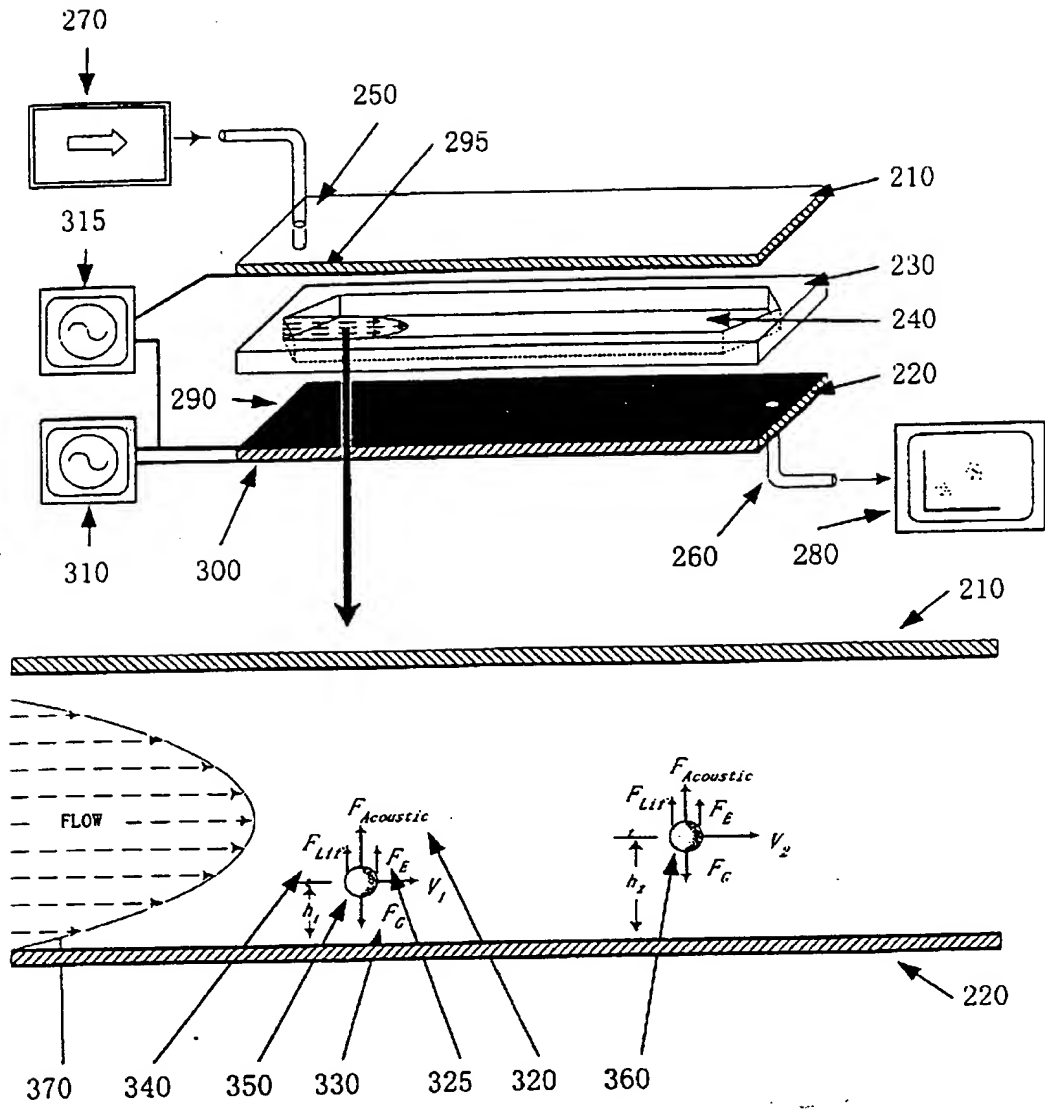


图 5

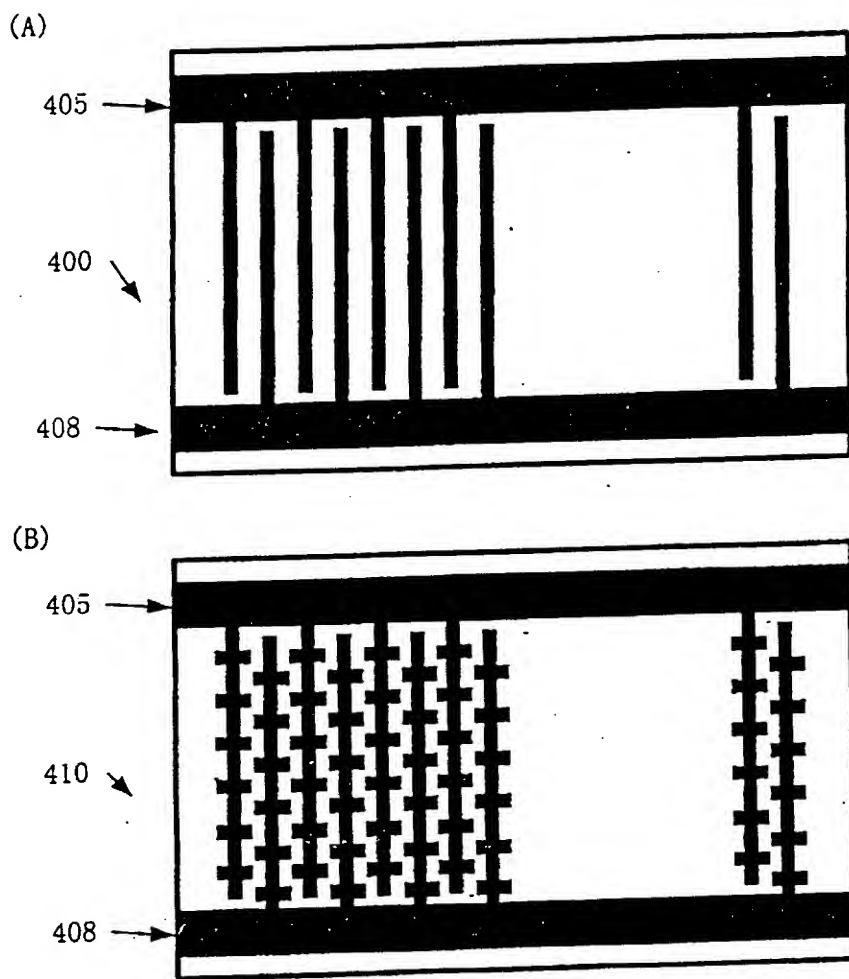


图 6

74

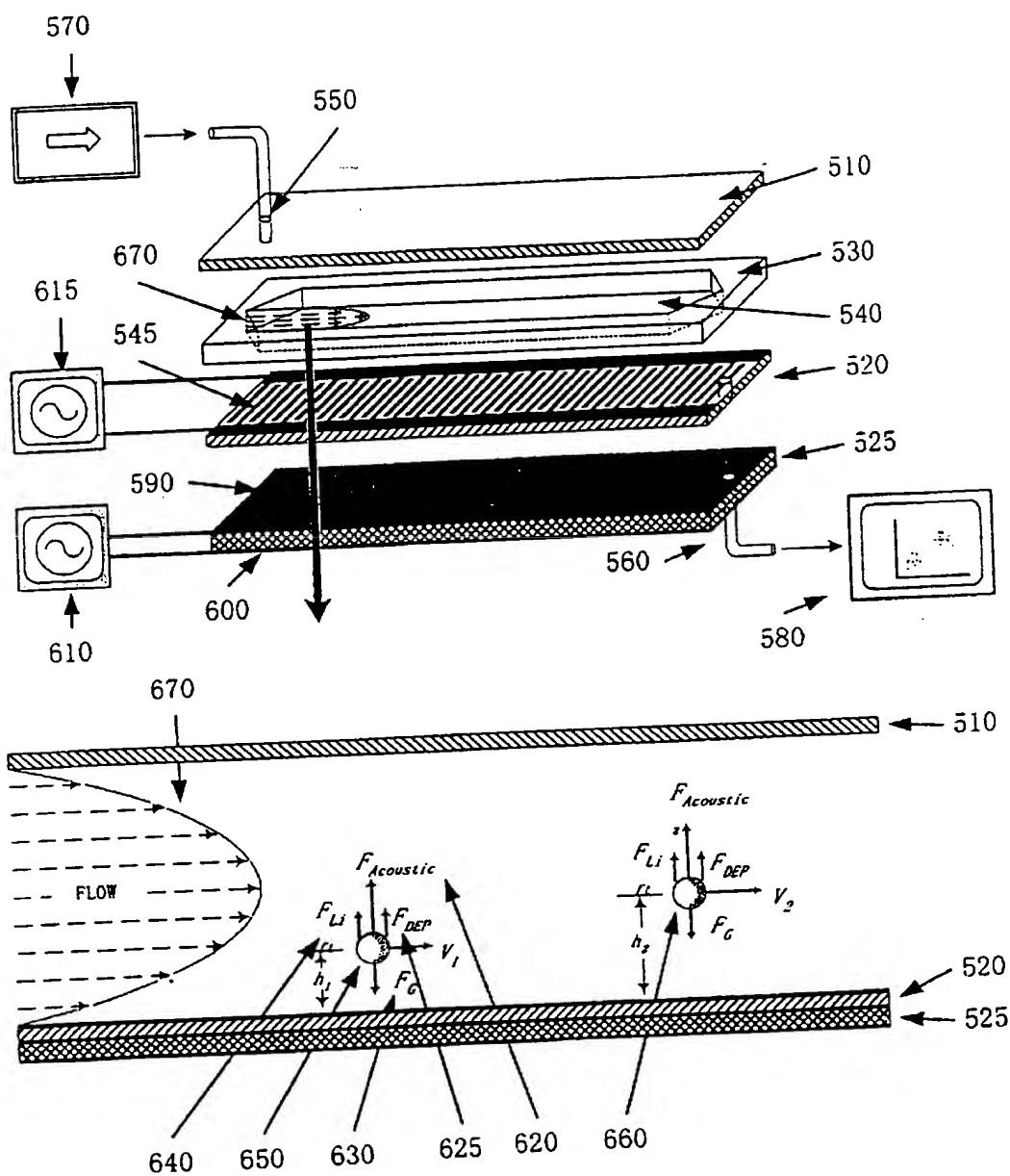
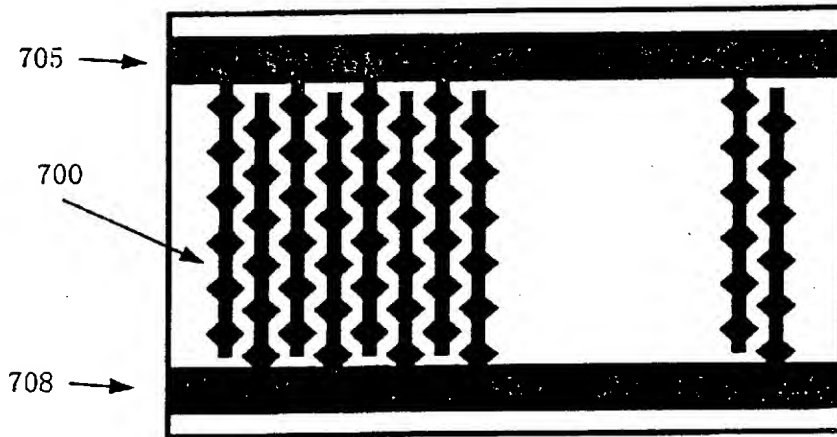


图 7

(A)



(B)

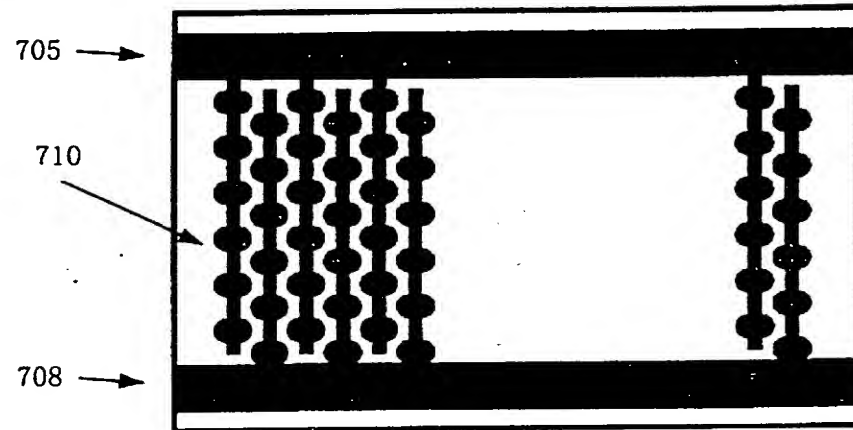


图 8

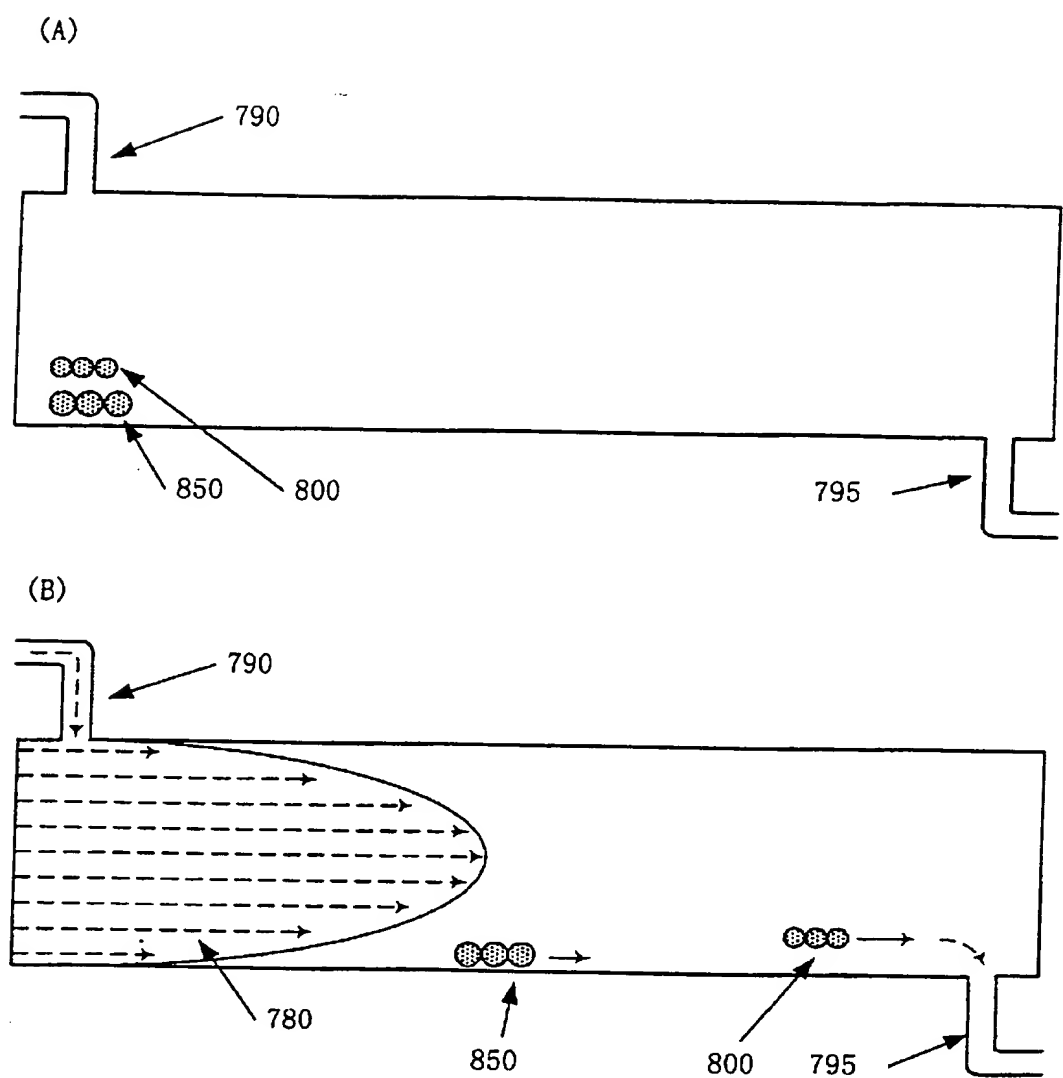


图 9

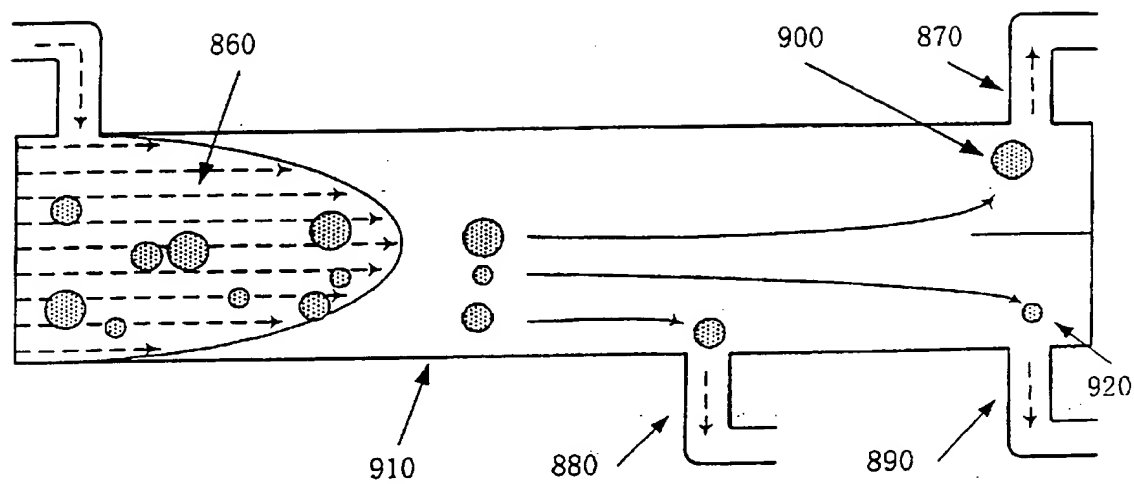


图 10

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.